



FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE BIOMEDICINA, BIOTECNOLOGÍA Y  
SALUD PÚBLICA

**EVALUACIÓN DE LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN  
DEL FILTRADO GLOMERULAR Y UTILIDAD DE LA  
MEDICIÓN DE ALBÚMINA Y PROTEÍNAS EN PRIMERA  
ORINA DE LA MAÑANA EN PACIENTES  
TRASPLANTADOS RENALES**

Memoria de Tesis Doctoral que presenta IRATXE LÓPEZ PELAYO para la optar al grado de Doctor, bajo la dirección de la Dra. FÁTIMA GALÁN SÁNCHEZ, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cádiz y la Dra. FRANCISCA MARÍA LÓPEZ RODRÍGUEZ, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada.

Cádiz, 2018





**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE BIOMEDICINA, BIOTECNOLOGÍA Y SALUD**  
**PÚBLICA**

La Dra. FÁTIMA GALÁN SÁNCHEZ, Doctora en Medicina y cirugía por la Universidad de Cádiz, y la Dra. FRANCISCA MARÍA LÓPEZ RODRIGUEZ, Doctora en Medicina y cirugía por la Universidad de Granada,

**CERTIFICAN:**

Que la tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cádiz que lleva por título “EVALUACIÓN DE LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR Y UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DE ALBÚMINA Y PROTEÍNAS EN PRIMERA ORINA DE LA MAÑANA EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES” ha sido realizada por Dña. Iratxe López Pelayo bajo nuestra supervisión, considerando que reúne los requisitos necesarios para su presentación.

Y para que conste donde proceda firmamos el presente certificado en Cádiz a 21 de mayo de 2018.

Fdo. Dra. Dña. Fátima Galán Sánchez

Dra. Dña. Francisca María López Rodríguez



## **Mis más sinceros agradecimientos,**

A mis directoras de tesis que siempre me han estado ayudando y apoyando en cada paso.

A las nefrólogas y personal de la consulta del trasplante renal del HUPM y en especial a Auxiliadora Mazuecos que ha participado en todo el proceso de la tesis desde la elaboración de la base de datos hasta el final.

A Maivi por su ayuda en ese aspecto tan difícil como la estadística.

A Javi por su generosidad para enseñar y ser un apoyo en lo personal y profesional.

A todos mis compañeros de la UGC de Laboratorios: facultativos, residentes, técnicos. En especial a M Ángeles, que sin su apuesta por mí esto no hubiera sido posible. A Mercedes y a Manolo que se les puede definir como “compañeros de verdad”.

A Andrés que cuando esto era una comunicación internacional se le ocurrió que podía llegar a ser una tesis.

A los amigos de verdad: Eva, gracias por tu apoyo siempre; Marcos, gracias por tu otras enseñanzas y a otros muchos como Rosario, Fran, Pablo, Soraya, Nuria, Fernando y muchos nombres más que en algún momento me habéis ayudado a que esto salga adelante. Paqui, también a ti por tu amistad.

A mis padres y a Ainara, siempre seréis mis pilares, gracias por estar ahí apoyándome e impulsándome para superar cualquier obstáculo de una manera incondicional, os quiero.



# **ÍNDICE**

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

<b>1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.</b>	<b>23</b>
1.1 Definición.	24
1.2 Epidemiología.	25
1.3 Factores de riesgo.	25
Factores de riesgo de inicio.	25
Factores de riesgo de progresión modificables.	26
Factores de riesgo de progresión no modificables.	26
1.4 Causas.	27
1.5 Clínica.	27
Cuando empezar a dializar.	28
1.6 El trasplante renal.	29
<b>2. MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL.</b>	<b>31</b>
2.1 Seguimiento post-operatorio.	31
2.1.1 Monitorización hemodinámica.	31
2.1.2 Monitorización del injerto renal.	31
2.1.3 Tratamiento farmacológico.	32
2.1.4 Tratamiento inmunosupresor.	32
Terapia de inducción.	32
2.1.5 Monitorización digestiva, del riesgo cardiovascular y osteodistrofia.	34
2.1.6 Profilaxis de enfermedades infecciosas.	34
2.2 Seguimiento a largo plazo del paciente trasplantado renal.	35
2.2.1 Monitorización hemodinámica y control clínico.	35
Control de la presión arterial.	35
Perfil lipídico.	35
Control obesidad.	35
2.2.2 Monitorización del injerto renal.	36
Biopsia del injerto renal.	36
2.2.3 Inmunosupresión.	37
Corticosteroides.	37

Azatioprina	38
Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina A, tacrolimus.	38
Inhibidores de mTor: sirolimus y everolimus.	39
Derivados del ácido micofenólico.	40
Protocolos clínicos de inmunosupresión.	41
2.2.4 Control de infecciones en el trasplante renal.	42
Infecciones bacterianas.	43
Infecciones tuberculosas.	43
Infecciones fúngicas.	43
Infecciones virales.	44
2.2.5 Monitorización de la función renal. Recomendaciones de las Guías clínicas.	46
<b>3. DIAGNÓSTICO Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN RENAL POR EL LABORATORIO.</b>	48
3.1 Marcadores de función renal. Medición del filtrado glomerular.	48
3.1.1 Marcadores directos.	48
3.1.2 Aclaramiento de creatinina.	49
3.1.3 Fórmulas de estimación del filtrado glomerular.	52
Ecuación Cockcroft Gault.	54
Ecuación MDRD ( <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> ).	54
Ecuación CKD-EPI ( <i>chronic Kidney Disease epidemiology Collaboration</i> ).	55
3.2 Marcadores de daño renal.	57
3.2.1 Proteinuria.	57
Proteinuria glomerular.	57
Proteinuria tubular.	59
Proteinuria pre-renal o por sobrecarga.	60
Proteinuria post-renal.	60
3.2.2 Albuminuria.	61
¿Por qué la medida de albúmina es la recomendada en lugar de las proteínas totales?	62
Recomendaciones acerca de la medida de albúmina.	63
Cuándo y cómo debe confirmarse una albuminuria.	64
3.2.3 Alteraciones en el sedimento.	65



3.3 Otros marcadores.	65
3.3.1 Urea.	65
3.3.2 Cistatina C.	66

## **CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

<b>1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.</b>	71
<b>2. OBJETIVOS.</b>	72
Objetivo principal.	72
Objetivos secundarios.	72

## **CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS**

<b>1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.</b>	75
<b>2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.</b>	75
<b>3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.</b>	76
<b>4. PROTOCOLO DE ESTUDIO.</b>	77
<b>5. TAMAÑO MUESTRAL.</b>	78
<b>6. DISEÑO DEL ESTUDIO.</b>	79
6.1 Variables clínicas.	79
6.2 Variables de laboratorio.	83
6.2.1 Recogida de muestras.	83
6.2.2 Equipos y técnicas empleadas en el laboratorio.	84
6.2.3 Parámetros de laboratorio analizados.	87
6.2.4 Resumen de las variables analizadas.	93
<b>7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.</b>	95
<b>8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.</b>	97
<b>9. CONDICIONANTES ÉTICOS.</b>	98
<b>10. MEDIOS DISPONIBLES Y FINANCIACIÓN.</b>	99

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS**

<b>1. VARIABLES CLÍNICAS. ESTUDIO DESCRIPTIVO.</b>	103
1.1 Distribución por edad, sexo, raza, índice de masa corporal, presión	103

arterial y diabetes.	
1.2 Características del donante del trasplante: tipo y edad.	107
1.3 Número de trasplante y tiempo desde el trasplante hasta el análisis.	107
1.4 Etiología de la enfermedad renal crónica.	108
1.5 Tratamiento inmunosupresor de inducción.	109
1.6 Tratamiento inmunosupresor.	109
1.7 Realización de biopsia.	110
1.8 Tratamiento con fármacos nefrotóxicos.	111
<b>2. VARIABLES DE LABORATORIO. ESTUDIO DESCRIPTIVO.</b>	111
2.1 Marcadores de función renal.	111
2.2 Marcadores de daño renal.	112
2.3 Características microbiológicas de los pacientes y alteración del sedimento.	114
<b>3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN EXCRECIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA DE 24H.</b>	115
<b>4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN EXCRECIÓN DE PROTEÍNAS EN ORINA DE 24H.</b>	117
<b>5. ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE EL ACLARAMIENTO DE CREATININA Y LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.</b>	118
<b>6. ESTUDIO DE CONCORDANCIA PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA CON LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.</b>	121
<b>7. RELACIÓN ENTRE EL ACLARAMIENTO DE CREATININA Y LA EXCRECIÓN DE PROTEÍNAS.</b>	122
<b>8. COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA VERSUS EXCRECIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA DE 24H: REGRESIÓN LINEAL SIMPLE.</b>	124
<b>9. ANÁLISIS CURVA ROC ENTRE EL COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA VERSUS EXCRECIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA DE 24H.</b>	128
<b>10. COCIENTE PROTEÍNAS/CREATININA VERSUS EXCRECIÓN DE PROTEÍNAS EN ORINA DE 24H: REGRESIÓN LINEAL SIMPLE.</b>	132
<b>11. ANÁLISIS CURVA ROC ENTRE EL COCIENTE PROTEÍNAS/CREATININA VERSUS EXCRECIÓN DE PROTEÍNAS EN ORINA DE 24H.</b>	136

<b>12. ESTUDIO DE REGRESIÓN ENTRE COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA Y PROTEÍNAS/CREATININA.</b>	139
<b>13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO POR GRUPOS DE PACIENTES.</b>	141
13.1 Análisis según edad de los pacientes.	141
13.2 Análisis según sexo	145
13.3 Análisis según presencia de diabetes.	147
13.4 Análisis según presión arterial	148
13.5 Análisis según índice de masa corporal.	150
13.6 Análisis comparativo según si pacientes tienen o no tratamiento con fármacos nefrotóxicos.	153
13.7 Análisis comparativo según si los pacientes tienen o no urocultivo positivo.	156
13.8 Análisis comparativo según si los pacientes tienen o no alteración en el sedimento.	159

## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN**

<b>1. CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA POBLACIÓN.</b>	165
1.1 Análisis estratificado por grupos de excreción de albúmina o proteínas.	169
<b>2. ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL.</b>	170
2.1 Concordancia entre el aclaramiento de creatinina y las fórmulas de estimación del filtrado glomerular.	171
2.2 Concordancia en la clasificación de la enfermedad renal crónica.	173
<b>3. ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE DAÑO RENAL.</b>	177
<b>4. ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE FUNCIÓN Y DE DAÑO RENAL POR GRUPOS DE PACIENTES.</b>	183

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES**

<b>CONCLUSIONES</b>	191
---------------------	-----

## **CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA**

<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	195
<b>ANEXOS</b>	211
<b>ABREVIATURAS</b>	219

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Pronóstico de la enfermedad renal crónica por filtrado glomerular estimado y albuminuria. [Adaptado de Gorostidi et al. 2014 (1)].	24
<b>Tabla 2.</b> Manifestaciones clínicas y bioquímicas de la ERC. [Adaptado de Lorenzo et al. (2017) (2)].	28
<b>Tabla 3.</b> Control post-operatorio del paciente trasplantado renal. [Adaptado de Cofán et al. (2005) (3)].	31
<b>Tabla 4.</b> Factores predisponentes para la infección. [Adaptado de Souza et al. (2008) (4)].	42
<b>Tabla 5.</b> Fuentes de error en la estimación del FG utilizando la sCr. [Adaptado de KDIGO (2012) (5)].	53
<b>Tabla 6.</b> Relación entre proteinuria y albuminuria. [Adaptado de KDIGO (2012) (5)]	61
<b>Tabla 7.</b> Factores que afectan al cociente albúmina/creatinina. [Adaptado de KDIGO (2012) (5)].	64
<b>Tabla 8.</b> Clasificación categórica según IMC.	80
<b>Tabla 9.</b> Clasificación de la hipertensión arterial.	81
<b>Tabla 10.</b> Clasificación de la etiología de la ERC.	82
<b>Tabla 11.</b> Tratamiento inmunosupresor.	82
<b>Tabla 12.</b> Alteraciones crónicas.	83
<b>Tabla 13.</b> Categorías de filtrado glomerular según KDIGO. [Adaptado de: KDIGO (2012) (5)].	88
<b>Tabla 14.</b> Características técnicas de los parámetros de laboratorio utilizados en el estudio.	90
<b>Tabla 15</b> Resumen de las variables estudiadas y sus características.	93
<b>Tabla 16.</b> Resultados estadísticos de Part sistólica y diastólica.	106
<b>Tabla 17.</b> Resultados descriptivos de los marcadores de función renal.	111
<b>Tabla 18.</b> Resultados descriptivos de los marcadores de daño renal.	113
<b>Tabla 19.</b> Características microbiológicas y alteración del sedimento.	114
<b>Tabla 20.</b> Características de los pacientes según excreción de albúmina.	116

<b>Tabla 21.</b> Características de los pacientes según excreción de proteínas.	117
<b>Tabla 22.</b> Media de las diferencias entre el ClCr y CG, MDRD y CKD-EPI.	118
<b>Tabla 23.</b> Número de pacientes incluidos en las categorías especificadas por las guías KDIGO de 2012, de acuerdo con la estimación del FG con: ClCr, CG, MDRD y CKD-EPI.	121
<b>Tabla 24.</b> Estudio comparativo según ClCr.	122
<b>Tabla 25.</b> Análisis de regresión lineal para la albúmina en orina.	125
<b>Tabla 26.</b> Análisis de la curva ROC de albúmina.	129
<b>Tabla 27.</b> Análisis de regresión lineal para las proteínas en orina.	133
<b>Tabla 28.</b> Análisis de la curva ROC de proteínas.	137
<b>Tabla 29.</b> Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG por edad.	142
<b>Tabla 30.</b> Mediana y RIC para ambas muestras en los dos grupos de edad.	143
<b>Tabla 31.</b> Estudio de regresión en ambos grupos de edad.	144
<b>Tabla 32.</b> Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG por sexo.	145
<b>Tabla 33.</b> Mediana y RIC para ambas muestras en ambos sexos.	146
<b>Tabla 34.</b> Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG según IMC.	147
<b>Tabla 35.</b> Mediana y RIC para ambas muestras en los tres grupos de IMC.	148
<b>Tabla 36.</b> Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG (diabetes si/no).	148
<b>Tabla 37.</b> Mediana y RIC para ambas muestras en los dos grupos de pacientes (diabetes si/no).	149
<b>Tabla 38.</b> Estudio de regresión en pacientes con o sin diabetes.	149
<b>Tabla 39.</b> Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG según presión arterial.	150
<b>Tabla 40.</b> Mediana y RIC para ambas muestras en los tres grupos de presión arterial.	151

<b>Tabla 41.</b> Estudio de regresión según presión arterial.	153
<b>Tabla 42.</b> Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG dependiendo si toman fármacos nefrotóxicos.	153
<b>Tabla 43.</b> Mediana y RIC para ambas muestras según si toman o no fármacos nefrotóxicos.	154
<b>Tabla 44.</b> Estudio de regresión en ambos grupos dependiendo si toman o no fármacos nefrotóxicos.	155
<b>Tabla 45.</b> Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG dependiendo del resultado del urocultivo.	156
<b>Tabla 46.</b> Mediana y RIC para ambas muestras según si el urocultivo es o no positivo.	157
<b>Tabla 47.</b> Estudio de regresión en ambos grupos dependiendo si el urocultivo es positivo.	158
<b>Tabla 48.</b> Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG según si existe alteración en el sedimento.	159
<b>Tabla 49.</b> Mediana y RIC para ambas muestras según si existe alguna alteración en el sedimento.	160
<b>Tabla 50.</b> Estudio de regresión en ambos grupos dependiendo si hay alteración en el sedimento.	162





# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Modelo conceptual de la ERC [adaptado de: <i>KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (2012) (1)</i> ].	23
<b>Figura 2.</b> Recomendación acerca de la monitorización del tratamiento inmunosupresor de la guía KDIGO. [Adaptado de KDIGO (2012) (5)].	41
<b>Figura 3.</b> Condicionantes de los niveles séricos de marcadores endógenos. [Adaptado de KDIGO (2012) (5)].	51
<b>Figura 4.</b> Distribución por edades.	104
<b>Figura 5.</b> Distribución del IMC.	105
<b>Figura 6.</b> Distribución del IMC por grupos.	106
<b>Figura 7.</b> Etiología de la enfermedad renal crónica.	108
<b>Figura 8.</b> Alteraciones crónicas.	110
<b>Figura 9.</b> Distribución del FG según las fórmulas de estimación del FG.	112
<b>Figura 10.</b> Gráficos de Bland y Altman para las tres fórmulas de estimación del FG.	119
<b>Figura 11.</b> Diagrama de cajas: ClCr vs. ACR/Alb24h/PCR/Prot24h.	123
<b>Figura 12.</b> Dispersión de la excreción de albúmina en orina de 24h con respecto a ACR para los 3 rangos estudiados.	126
<b>Figura 13.</b> Curvas ROC con los tres puntos de corte de Alb24h (30, 300 y 700 mg/24h).	131
<b>Figura 14.</b> Dispersión de la excreción de proteínas en orina de 24h con respecto a PCR para los 3 rangos estudiados.	135

<b>Figura 15.</b> Curvas ROC con los dos puntos de corte de Prot24h (150 y 500 mg/24h).	138
<b>Figura 16.</b> Gráfico de dispersión entre ACR y PCR.	140
<b>Figura 17.</b> Estudio de concordancia entre ACR y PCR.	140
<b>Figura 18.</b> Diagrama de cajas para ambos grupos de edad en ambas muestras.	143
<b>Figura 19.</b> Diagrama de cajas en función del sexo.	146
<b>Figura 20.</b> Diagrama de cajas para los tres grupos de presión arterial.	152
<b>Figura 21.</b> Diagrama de cajas para ambas muestras según si toman o no fármacos nefrotóxicos.	155
<b>Figura 22.</b> Diagrama de cajas para ambas muestras según resultado del urocultivo.	157
<b>Figura 23.</b> Diagrama de cajas para ambas muestras según resultado del sedimento.	161

## **ANEXOS**

<b>Anexo I.</b> Hoja de información al paciente participante en el estudio.	211
<b>Anexo II.</b> Aprobación por el comité de ética.	214
<b>Anexo III.</b> Recogida de orina de 24 horas.	216
<b>Anexo IV.</b> Procesamiento de las orinas de 24 horas.	217
<b>Anexo V.</b> Procedimiento para la recogida de orina.	218



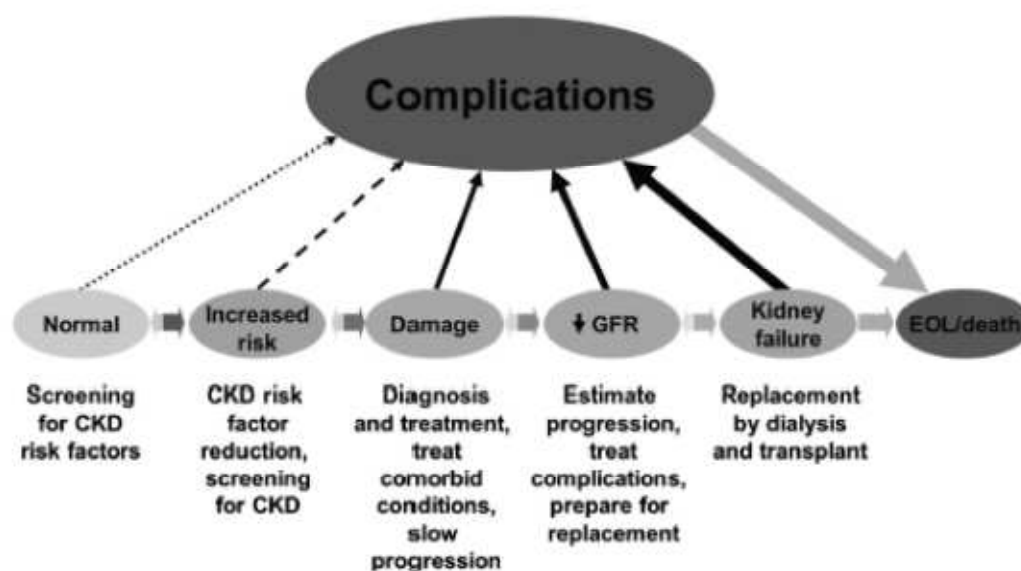
# **CAPÍTULO I**

## **INTRODUCCIÓN**



## 1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La enfermedad renal se define como una irregularidad en la estructura o función del riñón con implicaciones para la salud del individuo, que puede ocurrir de forma aguda o crónica. La enfermedad renal crónica (ERC) tiene diferentes grados de severidad y el fallo renal es considerado como el más serio. Los síntomas se identifican como una disminución de la función renal y cuando son severos, únicamente pueden ser tratados con diálisis o trasplante. Estadios iniciales de la enfermedad renal a menudo son asintomáticos y pueden ser reversibles. La **Figura 1** representa el modelo conceptual de desarrollo, progresión y complicaciones de la ERC. Las flechas horizontales representan la progresión y las diagonales las complicaciones (1).



**Figura 1.** Modelo conceptual de la ERC [adaptado de: *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (2012)* (1)].

## 1.1. DEFINICIÓN.

La ERC en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sin otros signos de daño renal (2). Las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) han introducido a los trasplantados renales independientemente del grado de daño renal que presenten (1). En este contexto, la hipertensión arterial (HTA) y la proteinuria destacan como los factores pronósticos más potentes de progresión, siendo, su vez, factores de riesgo modificables de ERC (3-6).

La gravedad de la ERC se ha clasificado en cinco estadios en función del FG y de la presencia de proteinuria (**Tabla 1**).

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
Filtrado glomerular			< 30 mg/g <sup>a</sup>	30-300 mg/g <sup>a</sup>	> 300 mg/g <sup>a</sup>
Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )					
G1	Normal o elevado	$\geq 90$			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

**Tabla 1.** Pronóstico de la enfermedad renal crónica por filtrado glomerular estimado y albuminuria. [Adaptado de Gorostidi et al. 2014 (1)].

El deterioro del FG es lo característico de los estadios 3-5, no siendo necesaria la presencia de otros signos de daño renal. Sin embargo, en los estadio 1 y 2 se requiere la



presencia de otros signos de daño renal. Se trata de una clasificación dinámica y en constante revisión (7).

## **1.2. EPIDEMIOLOGÍA.**

La ERC es un problema de salud pública importante que afecta, según datos del estudio EPIRCE (8, 9), aproximadamente al 10% de la población adulta española y a más del 20% de los mayores de 60 años, y que además, está infradiagnosticada. En pacientes con enfermedades tan frecuentes como la HTA o la diabetes, la prevalencia de ERC puede alcanzar hasta el 35-40%.

## **1.3. FACTORES DE RIESGO.**

Existen factores de riesgo de inicio y factores de riesgo de progresión de ERC.

### **Factores de riesgo de inicio.**

Edad >60 años, HTA, diabetes, enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de enfermedad renal (10).

La diabetes es un potente factor iniciador, de hecho es la causa más frecuente de ERC terminal. En estadios más avanzados de ERC su influencia depende del grado de proteinuria, pero si es cierto que diabéticos y no diabéticos progresan igual a similares niveles de proteinuria (11).

**Factores de riesgo de progresión modificables.**

La proteinuria y la HTA son los dos factores de riesgo de progresión modificables mejor documentados.

**Factores de riesgo de progresión no modificables.**

Edad avanzada: es un factor de riesgo de ERC, pero no un factor de progresión en sí mismo, más allá del deterioro funcional natural asociado a la edad (“riñón del viejo”).

Sexo masculino: descrito en estudios poblacionales como factor pronóstico independiente de padecer ERC. No está claro como factor de progresión.

Raza negra o afro-americanos: en EEUU está demostrada una mayor incidencia de diálisis de la población afroamericana. Esta circunstancia debe atribuirse, principalmente, a la mayor prevalencia de HTA severa, peores circunstancias socioculturales y posibles factores genéticos.

Nacimiento con bajo peso: el bajo peso al nacer está asociado a un reducido número de nefronas y al desarrollo posterior de ERC. De hecho, la pérdida adquirida de masa renal, se asocia a hipertensión glomerular e hiperfiltración.

Privación sociocultural: los estudios epidemiológicos demuestran claramente que el bajo nivel social, cultural y económico se asocian a peor salud. La enfermedad renal no escapa a estas circunstancias.

## 1.4. CAUSAS.

Con frecuencia coexiste más de una causa que potencia el daño renal:

- Nefropatía diabética.
- Enfermedad vascular arteriosclerótica, nefroangiosclerosis, nefropatía isquémica. Conceptos todos que tienen en común la presencia de hipertensión arterial.
- Enfermedad glomerular primaria o secundaria a enfermedad sistémica.
- Nefropatías congénitas y hereditarias.
- Nefropatías intersticiales.
- Obstrucción prolongada del tracto urinario (incluyendo litiasis).
- Infecciones urinarias de repetición.
- Enfermedades sistémicas (lupus, vasculitis, mieloma, etc).

En los países desarrollados, la hipertensión y la diabetes son las principales causas de ERC en población anciana (12).

## 1.5. CLÍNICA.

Cuando la función renal está mínimamente alterada, la adaptación es completa y los pacientes no tienen síntomas urémicos.

A medida que la destrucción de las nefronas progresa, disminuye la capacidad de concentración del riñón y aumenta la diuresis para eliminar la carga obligatoria de solutos. La poliuria y la nicturia son los primeros síntomas.

Cuando el FG es  $<30$  mL/min aparecen progresivamente los síntomas que conforman el síndrome urémico: anorexia y náuseas, astenia, déficit de concentración, retención hidrosalina con edemas, parestesias e insomnio.

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas más características, agrupadas por aparatos y sistemas, se representan en la (Tabla 2) (2).

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas y bioquímicas de la ERC. [Adaptado de Lorenzo et al. (2017) (2)].

<b>Sistema nervioso</b>	
Encefalopatía urémica	Dificultad de concentración, obnubilación, mioclonias, asterixis
Polineuropatía periférica	Difusa, simétrica y principalmente sensitiva. Síndrome de las piernas inquietas de predominio nocturno
Neuropatía autonómica	Hipotensión ortostática, respuesta anormal a la maniobra de Valsava y trastornos en la sudoración
<b>Sistema hematológico</b>	
Anemia	Palidez, astenia, taquicardia, angor hemodinámico
Disfunción plaquetaria	Equimosis, menorragias, sangrado prolongado después de pequeñas heridas
Déficit inmune	Inmunidad celular y humoral. Respuesta a antígenos víricos y vacunas disminuida Número de linfocitos B reducido. Anergia cutánea
<b>Sistema cardiovascular</b>	
HTA	Pericarditis
Insuficiencia cardíaca congestiva	Claudicación intermitente
Angina de pecho	Accidentes cerebrovasculares
Arritmias	
<b>Aparato digestivo</b>	
Anorexia	Hemorragia digestiva alta o baja
Náuseas y vómitos	Diverticulitis
<b>Sistema locomotor</b>	
Prurito	Trastornos del crecimiento
Dolores óseos	Debilidad muscular
<b>Sistema endocrino</b>	
Dislipemia	Alteraciones función sexual y reproductora
Hiperglucemia	Ginecomastia (Aumento prolactina)
Hiperinsulinemia	Resistencia periférica a la insulina
<b>Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido base</b>	
Hiperfosfatemia	Hiponatremia
Hipocalcemia	Hiperpotasemia
Hipermagnesemia	Acidosis metabólica

### Cuándo empezar a dializar.

- Niveles de Nitrógeno ureico en sangre  $>100$  mg/dL (36 mMol/L) o FG  $<10$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> son valores clásicos de referencia.

- Síntomas incipientes como retención hidrosalina o caída de la diuresis, inapetencia, astenia variable y manifestaciones gastrointestinales (náuseas y vómitos), indican que la necesidad de diálisis es inminente.
- Los parámetros bioquímicos aislados no pasan de ser orientativos. Hay que valorar la pendiente de la creatinina sérica o del FG, la persistencia de proteinuria, la capacidad cardiaca de manejar volumen y el grado de precariedad clínica del enfermo.

## **1.6. EL TRASPLANTE RENAL.**

El trasplante de riñón es reconocido como el mayor avance de la medicina moderna a la hora de proporcionar años de supervivencia con una elevada calidad de vida a pacientes con fallo renal irreversible [insuficiencia renal crónica (IRC) terminal] (13).

Hace 50 años se consideraba una opción de tratamiento experimental, muy limitada y que presentaba bastantes riesgos. El primer trasplante de riñón se realizó en Estados Unidos en 1954. La técnica del trasplante renal se desarrolló entre 1965 y 1980 y mejoró progresivamente hasta alcanzar una supervivencia del 90% en los pacientes y un 60% en el injerto. Se basaba en la inmunosupresión con azatioprina y prednisona. La introducción de la ciclosporina A (CpA) a mediados de los años 80 supuso un gran avance hasta día de hoy con una expectativa de supervivencia al año de al menos un 95% en los pacientes y un 90% en el injerto (14).

El trasplante renal es el tratamiento de elección en la ERC estadio 5. En comparación con la diálisis crónica, mejora la calidad de vida y disminuye la mortalidad de la mayoría de los pacientes. Sin embargo, no todos los enfermos son trasplantables, y en muchos se requiere cirugía o medidas intervencionistas previas (15).

El trasplante renal se puede realizar de donante vivo o cadáver aunque actualmente la propuesta de trasplante de donante vivo se considera la primera opción, siempre que se den las circunstancias adecuadas. El número de donantes por traumatismo craneoencefálico consecuencia de accidentes de tráfico ha caído drásticamente en los últimos años en España, pasando de ser el 43 % en 1992 a ser el 4.2 % en 2015. Ello ha llevado la necesidad de aumentar los donantes cadáver por otras vías, siendo la más importante la de los donantes con criterios expandidos (edad avanzada, antecedentes de hipertensión arterial o diabetes mellitus, anticuerpos positivos para el virus de la hepatitis C, asistolia, etc). Estos donantes permiten trasplantar a los receptores de mayor edad, pero los receptores más jóvenes lo tienen difícil para trasplantarse de forma temprana con un donante cadáver. Especialmente por este motivo, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), las organizaciones autonómicas y los centros han apostado de forma abierta por la promoción de la donación de vivo (16, 17). Además de una serie de ventajas, la donación de vivo da mejores resultados que la de cadáver tanto en supervivencia de paciente como de injerto (18).

## **2. MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL.**

### **2.1. SEGUIMIENTO POST-OPERATORIO.**

El seguimiento clínico del paciente trasplantado exige el control de diferentes parámetros (3) (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Control post-operatorio del paciente trasplantado renal. [Adaptado de Cofán et al. (2005) (3)].

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1- Monitorización hemodinámica</li><li>2- Control clínico</li><li>3- Monitorización del injerto renal</li><li>4- Tratamiento farmacológico</li><li>5- Monitorización del tratamiento inmunosupresor</li><li>6- Monitorización digestiva</li><li>7- Monitorización riesgo cardiovascular</li><li>8- Profilaxis de enfermedades infecciosas</li><li>9- Monitorización osteodistrofia</li></ol> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### **2.1.1. Monitorización hemodinámica y control clínico.**

Control de constantes (tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura), vigilancia de drenajes, control de la sonda urinaria, etc.

#### **2.1.2. Monitorización del injerto renal.**

La biopsia renal está indicada para confirmar un rechazo agudo, en situaciones de deterioro no explicado de la función renal o ante una proteinuria progresiva.

**2.1.3. Tratamiento farmacológico.**

Analgesia, protección gástrica y si está indicado tratamiento diurético, tratamiento de la hipocalcemia y profilaxis de trombosis venosa profunda. Tratamiento hipotensor según necesidades del paciente y tratamiento de anemia a la espera de que el injerto comience la producción endógena de eritropoyetina.

**2.1.4. Tratamiento inmunosupresor.**

La guía KDIGO para el cuidado del paciente trasplantado de riñón (19) recomienda comenzar con un tratamiento inmunosupresor antes o a la vez que el trasplante renal e incluir la terapia de inducción con agentes biológicos a la vez o inmediatamente después del trasplante en caso que esté indicado. La terapia inmunosupresora de inicio clásicamente se basa en el empleo de un anticalcineurínico (ciclosporina A o tacrolimus) asociado a un fármaco antiproliferativo (derivado de ácido micofenólico o inhibidos de mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*)). Actualmente no hay consenso sobre la inmunosupresión ideal (19-23).

**Terapia de inducción.**

El propósito de la terapia de inducción es inhibir o modular la respuesta de las células T y la presentación de antígeno. Tiene como objetivo asegurar la viabilidad del injerto y prevenir el rechazo agudo (19).

Agentes biológicos.

Son productos biológicos dirigidos contra proteínas de superficie de la membrana linfocitaria o de otras células. Se distinguen dos tipos, las globulinas antilinfocitarias



policlonales o anticuerpos policlonales (Timoglobulina®), que reaccionan de manera simultánea con diversas proteínas de la membrana del linfocito, y los anticuerpos monoclonales (OKT3, basiliximab, rituximab, etc) dirigidos contra dianas específicas de la propia membrana linfocitaria o contra otras dianas terapéuticas. Se emplean como pauta de inducción en la prevención del rechazo del injerto o bien en el tratamiento del rechazo agudo grave, incluidos los resistentes a corticosteroides o recidivantes.

#### Protocolos clínicos de inmunosupresión primaria.

##### **a) Pacientes con alto riesgo inmunológico.**

Son aquellos hiperinmunizados y retrasplantados con pérdida del primer injerto por rechazo agudo en el primer año. Se aconseja administrar corticoides e inducción simultánea con anticuerpos policlonales (Timoglobulina®). En casos de menor riesgo, puede aconsejarse realizar esta inducción con el anticuerpo monoclonal basiliximab (Simulect®). Si se utilizan anticuerpos policlonales, debe administrarse simultáneamente: prednisona, tacrolimus (FK) y ácido micofenólico (MMF).

##### **b) Pacientes con bajo riesgo inmunológico.**

Dentro de este grupo podemos distinguir dos subgrupos: los receptores de un riñón procedente de donante con criterios ampliados y receptores de un riñón estándar.

- Receptores de un riñón procedente de donante con criterios ampliados o de un donante en asistolia: tratamiento cuádruple de inducción secuencial [esteroides, anticuerpos policlonales (Timoglobulina®) o basiliximab, FK y MMF).

- Receptores de un riñón procedente de donante estándar: puede utilizarse la pauta cuádruple anterior, pero también es aconsejable la terapia triple sin anticuerpos de inducción [esteroides, CpA o FK y MMF].

### **2.1.5. Monitorización digestiva, del riesgo cardiovascular y osteodistrofia.**

La mayor parte de los pacientes requerirán una dieta hiponatrémica. Se realizará control del peristaltismo, tolerancia a los líquidos y control deposicional.

Está perfectamente demostrado que el paciente trasplantado renal presenta un aumento del riesgo cardiovascular que conviene detectar precozmente.

La pérdida de masa ósea se produce especialmente durante los primeros 6 meses post trasplante que puede condicionar un riesgo de fractura y aplastamientos vertebrales.

### **2.1.6. Profilaxis de enfermedades infecciosas.**

A pesar de conocer su status serológico antes del trasplante se debe controlar durante el ingreso.

## **2.2. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DEL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL.**

### **2.2.1. Monitorización hemodinámica y control clínico.**

#### **Control de la presión arterial.**

En cada visita se debe controlar la presión arterial (Part) teniendo como objetivo una presión sistólica <130 mmHg y una diastólica <80 mmHg. Para el tratamiento de la hipertensión se deben monitorizar sus eventos adversos y cuando la excreción de proteínas sea >1 g/día, considerar el tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) (19).

Los IECA son una de las medidas terapéuticas utilizadas para disminuir la progresión de la enfermedad renal en la nefropatía diabética y en las nefropatías con proteinuria. También es conocido que la activación de dicho sistema es necesaria para mantener el filtrado glomerular cuando la perfusión renal está severamente comprometida. Pero paradójicamente en estas situaciones el uso de IECA o de ARAII puede provocar un deterioro de la función renal.

#### **Perfil lipídico.**

La dislipemia conlleva un efecto adverso sobre el árbol vascular en general.

#### **Control obesidad.**

El sobrepeso y la obesidad son cada vez más frecuentes como reflejo de lo que ocurre en la población general, siendo además la antesala de la diabetes. Estudios

poblacionales han demostrado una fuerte asociación entre obesidad y riesgo de enfermedad renal (24, 25). El exceso de peso se asocia a hiperfiltración glomerular y por ello, se recomienda medir el índice de masa corporal (IMC) en cada visita.

### **2.2.2. Monitorización del injerto renal.**

Según la guía KDIGO para trasplantados renales (19) se debe medir la excreción de proteínas, creatinina sérica (sCr) y estimar el FG mediante las fórmulas de estimación del FG.

### **Biopsia del injerto renal.**

Las guías clínicas recomiendan realizar biopsia cuando:

- hay incremento de sCr de causa no explicada,
- sCr no vuelve al estado basal después de un tratamiento de rechazo agudo,
- si después de dos meses desde el trasplante no se llega a la función renal esperada,
- con un comienzo de proteinuria o una proteinuria inexplicada de  $\geq 3.0$  g/g creatinina o  $\geq 3.0$  g/24h (19).

Para el diagnóstico de la causa de una disfunción crónica se requiere la realización de una biopsia. La disfunción crónica del injerto se define desde el punto de vista clínico como el deterioro lento y progresivo de la función renal. Habitualmente se acompaña de proteinuria de grado variable e hipertensión. Las consecuencias más frecuentes de disfunción tardía son: el rechazo mediado por anticuerpos, la fibrosis intersticial y atrofia tubular de origen no especificado, la recidiva de la enfermedad primaria y las

glomerulonefritis de novo. Desde el punto de vista epidemiológico hay factores que se asocian a la disfunción crónica como son la edad del donante, la función retardada del injerto, los antecedentes de rechazo agudo, la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, la hipertensión arterial y la diabetes (26).

### **2.2.3. Inmunosupresión.**

Tras el trasplante renal, es fundamental conseguir un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped con el fin de evitar las infecciones oportunistas. Por tanto, antes de administrar una terapia inmunosupresora es necesario valorar la eficacia y potencial toxicidad de la misma, así como individualizar en ciertos casos el tratamiento. Con todo, no hay consenso universal sobre el mejor régimen inmunosupresor para utilizar (27).

### **Corticosteroides.**

La acción principal de los corticosteroides es la inhibición de la síntesis de la interleucina 1 (IL-1, activa las células T cooperadoras), la interleucina 6 (IL-6, activa los linfocitos B), el factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón, interfiriendo la respuesta inmunitaria celular y humoral. Están indicados en la prevención (inmunosupresión primaria) y en el tratamiento del rechazo agudo del órgano trasplantado. Los efectos adversos son frecuentes y potencialmente graves. Los más destacados son: aumento de la susceptibilidad a las infecciones, obesidad, osteonecrosis aséptica, hiperglucemia, HTA, dislipemia, úlcera péptica, hirsutismo y *facies cushingoide*. A largo plazo puede desarrollarse miopatía, osteoporosis, aterosclerosis,

cataratas y atrofia cutánea. Por ello, hay autores que han considerado la posibilidad de reducir o retirar estos fármacos, pero no se encuentran diferencias con los autores que no los retiran (23).

### **Azatioprina.**

La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de purinas, y por tanto la proliferación de linfocitos T. En la actualidad sólo un pequeño porcentaje de pacientes reciben azatioprina. Su uso ha sido desplazado por otros fármacos, como los derivados de ácido micofenólico (MMF). No es eficaz para el tratamiento del rechazo agudo del injerto (28).

### **Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina A (CpA) y tacrolimus (FK).**

#### **Ciclosporina A (CpA).**

La CpA se une a un receptor intracelular (ciclofilina) y forma un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina participa en el control de la transcripción de ácido ribonucleico (ARN) para la síntesis de citocinas (IL-2, IFN, IL-4 y TNF). Así, inhibe la proliferación de células T evitando la expansión clonal de las células T cooperadoras y citotóxicas. Los niveles sanguíneos más elevados se obtienen 3-4 horas después de la ingesta. La nefrotoxicidad aguda se asocia con niveles de ciclosporinemia elevados y es frecuente durante las primeras semanas del trasplante. Se origina por la intensa vasoconstricción de la arteriola aferente, que reduce el filtrado glomerular. La nefrotoxicidad crónica es más importante y se debe a la

exposición continuada de los efectos nefrotóxicos del fármaco. Se manifiesta por afectación progresiva e irreversible de la función renal (29).

### **Tacrolimus (FK).**

El FK es un macrólido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, e inhibir así la transcripción de diferentes genes (IL-2 y otros). Se metaboliza en el hígado, a través del sistema enzimático citocromo P450 IIIA, y se elimina por la bilis. El FK se utiliza para prevenir el rechazo agudo del injerto. Se administra en asociación con esteroides y derivados del ácido micofenólico o inhibidores de mTOR. Los efectos adversos con mayor significado clínico son: nefrotoxicidad (similar a la que produce la CpA), intolerancia hidrocarbonada, alteraciones neurológicas, y mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones y neoplasias (30).

### **Inhibidores de mTOR: sirolimus y everolimus.**

Los inhibidores de mTOR son macrólidos que actúan en una etapa de proliferación celular más tardía, inhibiendo las señales específicas para las citocinas. El everolimus es un derivado del sirolimus con una semivida de eliminación más corta y mayor biodisponibilidad oral. Los inhibidores de mTOR presentan, además de su efecto inmunodepresor, propiedades antivirales bien demostradas en pacientes trasplantados de infecciones por citomegalovirus (CMV) o virus BK. Los inhibidores de mTOR no son nefrotóxicos, pero si se administran en combinación con un inhibidor de la calcineurina pueden potenciar la nefrotoxicidad de éstos (31).

**Derivados del ácido micofenólico (MMF): micofenolato mofetil o ácido micofenólico con recubrimiento entérico.**

EL MMF inhibe selectivamente la síntesis de novo de las purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Micofenolato mofetil es el éster 2-morfolinoetílico del MMF. Suele emplearse con CpA o FK para prevenir el rechazo agudo del injerto. Los más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales. Pueden aparecer alteraciones hematológicas y un riesgo incrementado de infecciones víricas, sobre todo por CMV (32).

Las guías clínicas (19) recomiendan acerca de la monitorización del tratamiento inmunosupresor lo indicado en la **Figura 2**.



**Figura 2.** Recomendación acerca de la monitorización del tratamiento inmunosupresor de la guía KDIGO. [Adaptado de KDIGO (2012) (5)].

5.1: Recomendamos medir los niveles en sangre de ICN (1B), y sugerimos medirlos al menos:

- cada tercer día durante el periodo postoperatorio inmediato hasta que se alcancen los niveles deseados (2C);
- cuando haya un cambio de los medicamentos o en el estado del paciente, que pueda afectar los niveles en sangre (2C);
- cuando haya una disminución de la función renal, la cual pueda indicar nefrotoxicidad o rechazo. (2C)

5.1.1: Sugerimos el monitoreo de CsA midiendo el nivel más bajo (trough) a las 12 horas ( $C_0$ ), el nivel 2 horas después de la dosis ( $C_2$ ) o el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) abreviada. (2D)

5.1.2: Sugerimos el monitoreo de tacrolimus midiendo el nivel más bajo (trough) a las 12 horas ( $C_0$ ). (2C)

5.2: Sugerimos el monitoreo de niveles de MMF. (2D)

5.3: Sugerimos el monitoreo de niveles de mTORi. (2C)

*AUC, área bajo la curva concentración-tiempo; ICN, inhibidores de la calcineurina; CsA, ciclosporina A; MMF, micofenolato mofetil; mTORi, inhibidores mTOR.*

## Protocolos clínicos de inmunosupresión.

El objetivo primario de la inmunosupresión es evitar el rechazo agudo en las primeras etapas del trasplante y la aparición de la nefropatía crónica del injerto posteriormente (33).

Para establecer el mejor tratamiento inmunosupresor se debe tener en cuenta:

- Características del receptor: edad, diabetes, retrasplantes, hiperinmunizados, compatibilidad HLA, infecciones previas por virus hepatotrópicos y otros.
- Características del donante: vivo/cadáver, asistolia o edad avanzada.
- Evolución clínica inicial: necrosis tubular aguda, rechazo agudo.
- Evolución a largo plazo y coste del tratamiento.

#### 2.2.4. Control de infecciones en el trasplante renal.

El éxito del trasplante se basa en la necesidad crónica de un tratamiento inmunosupresor que previene el rechazo del órgano pero que aumenta el riesgo de complicaciones como la enfermedad cardiovascular, las infecciones y las neoplasias. Los factores predisponentes para la infección se muestran en la **Tabla 4** (4).

**Tabla 4.** Factores predisponentes para la infección. [Adaptado de De Souza et al. (2008) (4)].

Factores pre-operatorios:
- Sexo femenino
- Alteraciones metabólicas: Uremia, malnutrición, diabetes mellitus
- Tratamientos inmunosupresores previos recibidos
- Inmunodeficiencias subyacentes: Enfermedades autoinmunes, hipogammaglobulinemia, alteración del sistema del complemento, otras enfermedades (HIV)
- Diálisis prolongada
- Neutropenia o linfopenia
Factores intra-operatorios:
- Integridad de la barrera mucocutánea (catéteres, vías periféricas, drenajes)
- Dificultades técnicas durante la cirugía: Sangrado, instrumentación prolongada.
- Uso de catéteres ureterales
- Doble uréter
- Retrasplante
Factores post-operatorios:
- Tratamiento inmunosupresor recibido: Tipo, secuencia temporal, intensidad y dosis acumulada
- Rechazo del injerto y tratamiento
- Manipulación de la vía urinaria
- Disfunción del injerto renal
- Infecciones virales: CMV, hepatitis B, hepatitis C

**Infecciones bacterianas.**Infecciones del tracto urinario.

Son las infecciones más frecuentes en los pacientes que recibe un trasplante renal (4, 34, 35).

Infecciones por *Clostridium difficile*.

*Clostridium difficile* es un bacilo gram-positivo, anaerobio, que se encuentra en el ambiente. En los receptores de trasplante la infección por este microorganismo aumenta la mortalidad del paciente, las complicaciones del injerto, la estancia hospitalaria y los costes sanitarios (36, 37).

**Infecciones tuberculosas.**

La tuberculosis (TBC) se presenta con mayor incidencia en los receptores de trasplante de órgano sólido que en la población general (38).

Los principales factores de riesgo de TBC en los pacientes trasplantados son la administración de OKT3 o anticuerpos antilinfocíticos, la intensificación de la inmunosupresión por rechazo y el uso de FK y MMF frente a CpA y azatioprina.

**Infecciones fúngicas.***Pneumocystis jirovecy*.

Este microorganismo es causante de infecciones severas pulmonares en los pacientes trasplantados en los primeros 3 a 6 meses postrasplante. Sin embargo actualmente con el uso de la profilaxis la incidencia ha disminuido considerablemente (39).

Otras infecciones fúngicas.

Los pacientes trasplantados de riñón tienen las menores tasas de infección fúngica invasora de todos los trasplantes de órgano sólido. En estos pacientes las principales infecciones fúngicas que pueden presentarse son las producidas por *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*

**Infecciones virales.**Citomegalovirus (CMV).

Se trata de una complicación frecuente en los pacientes que reciben un trasplante renal. Suele aparecer en el primer año postrasplante y cuando aparece tiene consecuencias directas e indirectas sobre el paciente y el injerto tanto a corto como a largo plazo (40, 41).

Virus de Epstein-Barr (VEB).

El VEB se asocia con la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante. Esta entidad comprende un amplio espectro de situaciones clínicas que van desde el síndrome mononucleósico hasta el linfoma (42).

Virus Varicella zoster (VVZ).

Aproximadamente el 90% de los receptores de trasplante de órgano sólido son seropositivos para el VVZ (43).

Virus herpes simple (VHS).

Los VHS tipo 1 y 2 son alfa-herpesvirus. La infección por VHS-1 se asocia típicamente a afectación orolabial y es adquirida generalmente durante la infancia y la adolescencia. El VHS-2 produce afectación genital aumentando su prevalencia progresivamente desde el inicio de la actividad sexual. En comparación con los pacientes inmunocompetentes, los receptores de trasplante presentan mayor frecuencia de enfermedad grave por este virus. En estos pacientes la mayoría de ocasiones la enfermedad se produce como consecuencia de la reactivación del virus latente (44).

Virus BK.

El virus BK pertenece a la familia de los polyomaviridae al igual que el virus JC. La infección primaria por el virus BK ocurre principalmente en la infancia, quedando posteriormente en estado latente en el urotelio por el que presenta un especial tropismo.

Los factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía por virus BK son la serodiscordancia donante/receptor (D+/R-), la triple terapia con inhibidores de la calcineurina, el tratamiento con MMF, incompatibilidad HLA, ser varón mayor de 50 años, el tiempo de isquemia, el trasplante procedente de cadáver y las lesiones isquémicas en el injerto (45).

Virus respiratorios.

Entre los virus respiratorios se incluyen una gran variedad de virus que se han identificado como causantes de importante morbilidad y mortalidad en los pacientes trasplantados (46). Entre ellos se incluyen el virus influenza, virus respiratorio sincitial , parainfluenza, rinovirus, metapneumovirus humano, coronavirus y bocavirus.

Otros: parvovirus B19, virus herpes 6, 7 y 8, norovirus.

### **2.2.5. Monitorización de la función renal. Recomendaciones de las guías clínicas.**

Según del documento de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la ERC (1) son objetivos básicos la evaluación del FG y de la albuminuria. Así, para la medida del FG este documento recomienda:

- La evaluación del FG se llevará a cabo mediante la medición de la creatinina sérica y una fórmula para estimar el FG. La determinación de creatinina sérica se realizará mediante una prueba de acuerdo a los estándares internacionales de referencia y con una mínima desviación respecto al método de referencia por espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS). Esta guía recomienda la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). La estimación del FG mediante fórmulas puede tener menos exactitud en determinadas circunstancias, como en individuos que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, hiperproteica), con alteraciones en la masa muscular, con índices de masa corporal extremos ( $<19 \text{ kg/m}^2$  o  $>35 \text{ kg/m}^2$ ) o en el embarazo. En estos casos y en algunas ocasiones en las que sea preciso optimizar el valor del FG, se recomienda la determinación de cistatina C y del FG con una ecuación basada en la cistatina C o una evaluación del aclaramiento de creatinina (CICr) previa recogida de orina de 24h.

La guía NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) (47) recomienda utilizar una ecuación con creatinina y cistatina C para confirmar la ERC.

Las guías KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) (48) y CSN (*Canadian Society of Nephrology*) (49) están de acuerdo en que la cistatina C puede ser una alternativa como marcador de filtrado glomerular, pero están en contra de su utilización masiva puesto que se desconocen los factores que pueden afectar a la concentración sérica, coste elevado y falta de estandarización de los ensayos (50).

Para medición de albuminuria las guías recomiendan:

- Medida de albuminuria en 1ª orina de la mañana mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina (ACR). En casos avanzados de albuminuria, el cociente proteínas/creatinina (PCR) ofrece una mejor aproximación a la proteinuria. El hallazgo de un cociente  $ACR \geq 30$  mg/g se confirmará en una segunda muestra. La cuantificación de la excreción de albúmina o proteínas en orina de 24h, se reservará para casos especiales en los que se considere necesaria una estimación más precisa.

### **3. DIAGNÓSTICO Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN RENAL POR EL LABORATORIO.**

#### **3.1. MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL. MEDICIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.**

La valoración del FG es el mejor índice para evaluar la función renal. El FG se mide a través de la depuración o aclaramiento de una sustancia y corresponde al volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. Su medida en el paciente trasplantado renal es de utilidad para identificar un deterioro de la función renal, prevenir complicaciones, evitar fármacos nefrotóxicos y realizar ajustes de dosis de fármacos de eliminación renal (51). El valor del FG varía en relación a la edad, sexo y la masa corporal situándose alrededor de  $140 \text{ mL/min/1.73m}^2$  en individuos adultos jóvenes sanos (52).

##### **3.1.1. Marcadores directos.**

Distintas sustancias, exógenas y endógenas, han sido utilizadas para conocer el FG a partir de su aclaramiento renal o plasmático. Entre las exógenas se encuentran la inulina, considerada como el “*gold-standard*”, así como distintas moléculas marcadas con isótopos radioactivos ( $^{99}\text{Tm}$ -DTPA,  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA,  $^{125}\text{I}$ -iotalamato) y últimamente también no isotópicas (iohexol, iotalamato), todas ellas de difícil implementación en la práctica habitual debido a su laboriosidad, elevado coste económico y necesidad de metodología no disponible habitualmente en la mayoría de los laboratorios clínicos (53, 54).



### **3.1.2. Aclaramiento de creatinina.**

#### **Creatinina sérica.**

La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que normalmente es producido por el cuerpo en una tasa muy constante.

La concentración sérica de creatinina es la medida habitualmente utilizada para evaluar la función renal sin embargo, está afectada por distintas fuentes de variabilidad biológica, múltiples interferencias analíticas e importantes problemas de estandarización (55, 56). La concentración sérica de creatinina presenta variaciones importantes en función de la edad, sexo, etnia, masa muscular y tipo de dieta. Además, la relación entre la concentración sérica de creatinina y el FG no es lineal sino hiperbólica, lo que se traduce en una baja sensibilidad diagnóstica en la detección de ERC. Se precisan descensos del FG de al menos el 50% para que la concentración sérica de creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia (57). Este hecho es de especial importancia en determinados grupos de población como mujeres y ancianos.

En resumen, los problemas que nos encontramos al determinar creatinina sérica son:

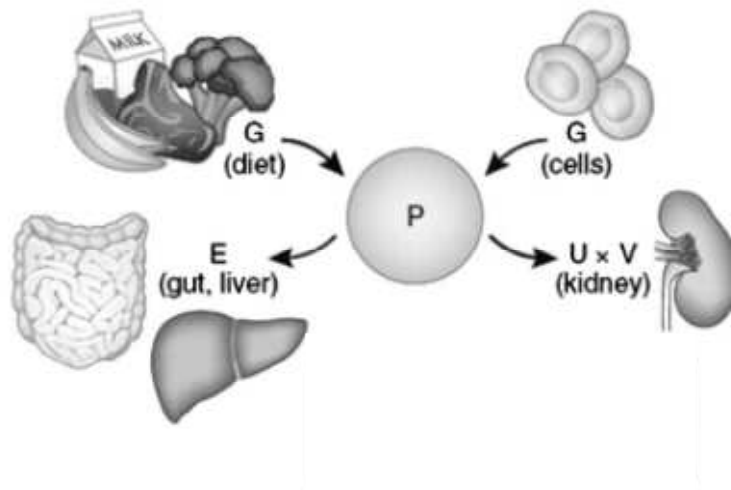
- La creatinina presente en el plasma se filtra libremente por el glomérulo, pero también es secretada en el túbulo proximal por tanto, el ClCr sistemáticamente sobreestima el FG del orden del 10 al 40% en individuos normales y aún más en individuos con fallo renal. Por ello, en los estadios iniciales del fallo renal la concentración de creatinina sérica puede ser normal a pesar de la reducción del filtrado glomerular.

- La eliminación extrarrenal de creatinina está incrementada en pacientes con ERC. En éstos, la excreción renal de creatinina es menor de lo esperado para su edad, sexo y peso. No se debe a una disminución de la formación de creatinina sino a que ésta se elimina por vía gastrointestinal.
- Los métodos de medición de la concentración sérica de creatinina son sensibles a múltiples interferencias. Sólo el método Jaffé cinético y en especial los métodos enzimáticos parecen aproximar sus valores a los reales, no obstante ya existe un material de referencia del NIST (*National Institute of Standards and Technology*) denominado SRM 967 para la calibración y evaluación de los métodos clínicos.

Por todo ello, la evidencia científica disponible actualmente coincide en señalar que la evaluación de la función renal no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica de creatinina (12, 48, 58).

En la **Figura 3** se representan los condicionantes de los niveles séricos de marcadores endógenos.

**Figura 3.** Condicionantes de los niveles séricos de marcadores endógenos. [Adaptado de KDIGO (2012) (5)]



P; nivel plasmático de un marcador endógeno, G; generación del marcador por la dieta o por las células, E; eliminación por el intestino o por el hígado, U; excreción urinaria, V; volumen.

La medición del **aclaramiento de creatinina (ClCr)** se realiza en un período de 24h.

La creatinina se produce a ritmo constante y se filtra libremente por el glomérulo, por lo que conociendo la concentración de creatinina en suero, en orina y el volumen de diuresis podemos calcular el aclaramiento de creatinina y así estimar el FG.

La fórmula utilizada tradicionalmente para su uso es:

$$\text{ClCr (mL/min)} = \text{uCr (mg/dL)} \times \text{uV (mL)} \times 1.73 / \text{sCr (mg/dL)} \times 1440$$

Donde:

uCr es la concentración de creatinina en orina de 24h.

uV es el volumen de orina recogido.

sCr es la concentración sérica de creatinina.

Con esta fórmula resolvemos el problema interindividual dependiente de la masa muscular que produce la medición aislada de la concentración de creatinina en plasma. Sin embargo, implica otros inconvenientes como son los errores en la recogida de orina, los problemas derivados de la homogenización y medida de volumen, la variación en la secreción tubular, así como el inconveniente que supone para el paciente recoger la orina de 24h.

El ClCr no es un buen método para valorar la progresión de la ERC ya que la evidencia científica existente indica que el ClCr sobreestima (secreción tubular) el verdadero valor del FG, no proporcionando en general, mejor estimación del mismo respecto al obtenido mediante el uso de ecuaciones que tengan en cuenta las variables de confusión que afecta la relación entre la sCr y el valor del FG. Del mismo modo, las ecuaciones que han utilizado el ClCr como “*Gold estándar*” en su proceso de desarrollo y validación tienden a sobreestimar el verdadero FG (48).

Las guías KDIGO (5) para la evaluación y manejo de la ERC, recomiendan sCr y las ecuaciones de estimación del FG para la evaluación inicial de la ERC.

### **3.1.3. Fórmulas de estimación del filtrado glomerular.**

Estas ecuaciones tratan de obtener una estimación del FG a partir de la sCr, y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia), obviando la necesidad de recoger orina de 24h. Las ecuaciones de estimación del FG son más exactas y precisas que la valoración del mismo a partir de la medida exclusiva de creatinina (59).

La guías clínicas (5, 58) recomiendan las fórmulas de estimación del FG antes que la sCr aislada aunque existen factores que afectan a la estimación del FG puesto que afectan a la concentración de sCr (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Fuentes de error en la estimación del FG utilizando la sCr. [Adaptado de KDIGO (2012) (5)] .

Fuente de error	Ejemplo
<i>Situación inestable</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia renal aguda</li> </ul>
<i>Factores que afectan a sCr</i>	
Factores que afectan a la producción de creatinina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raza</li> <li>Masa muscular o tamaño extremo</li> <li>Dieta y estado nutricional</li> <li>Pérdida de masa muscular por enfermedad</li> <li>Ingestión de carne cocinada</li> </ul>
Factores que afectan la secreción tubular de creatinina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fármacos que inhiben la secreción (trimetoprim, cimetidina, fenofibrato)</li> </ul>
Factores que afectan la eliminación extra-renal de creatinina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dialisis</li> <li>Disminución de la creatininasas por los antibióticos</li> <li>Pérdida de gran volumen extracelular</li> </ul>
<i>Interferencia con el ensayo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Por color (bilirrubina, fármacos)</li> <li>Interferencias químicas</li> </ul>

Existen numerosos métodos para la determinación de sCr en el laboratorio que están estandarizados con calibradores internacionales, pero la variabilidad entre los métodos es mayor con concentraciones bajas de sCr que corresponden con mayores niveles de FG (59). La fórmula Cockcroft-Gault (CG) es la única que se desarrolló antes de la estandarización de los ensayos de sCr.

**Ecuación Cockcroft-Gault (CG)**

La ecuación de Cockcroft-Gault fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada en el ajuste de dosis de fármacos. Se desarrolló para valorar el ClCr a partir de una población de 236 individuos adultos, de edades comprendidas entre 18 y 92 años, mayoritariamente de sexo masculino y con un valor medio de ClCr de 72.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Para la obtención de la ecuación se utilizó un análisis de regresión en el que intervinieron como variables la concentración sérica de creatinina, el sexo, la edad y el peso (60).

$$CG = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times 0.85 \text{ (si mujer)} / 72 \times sCr$$

**Ecuación MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)**

La ecuación es el resultado de un análisis retrospectivo del estudio “*Modification of Diet in Renal Disease*” (61). El objetivo fue obtener una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula de CG y que fuera una estimación del FG y no del ClCr. Se desarrolló a partir de una población de 1.070 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectados de ERC; se utilizó como medida del FG el aclaramiento con <sup>125</sup>I-Iotalamato que presentó un valor medio de 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La ecuación es el resultado de un análisis de regresión múltiple en el que intervinieron seis variables: las concentraciones séricas de urea, creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la etnia, por ello esta ecuación se conoce también como MDRD-6. Finalmente, la ecuación se validó en una población de 558 individuos afectados de ERC, distintos de los utilizados para la obtención de la misma. El mismo grupo publicó un año después, una versión abreviada de la fórmula con 4 variables (MDRD-4) que no precisa de la

concentración sérica de urea ni albúmina, manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original, pero de más fácil aplicación. Cuando se comenzó a trabajar con estas fórmulas en los laboratorios no disponíamos de la técnica de creatinina estandarizada. Durante el año 2006, el *National Institute of Standards* (NIST) dispuso de un material de calibración (SRM 967) conmutable y con trazabilidad respecto al método de referencia de IDMS. Así, aquellos laboratorios clínicos que utilicen los métodos con trazabilidad respecto a IDMS deberán utilizar una nueva ecuación que se desarrolló a partir de la revaloración de la ecuación MDRD-4 y que se denominó como MDRD-IDMS. Estas recomendaciones surgen como resultado de una recalibración del método de Jaffé cinético modificado, utilizado para la medición de creatinina en el estudio MDRD, frente a un método enzimático de elevada exactitud, observada a partir del procesamiento de distintos materiales conmutables (CAP 2003 C-02, CAP 2004 LN-24) valorados por IDMS y que demostró la existencia de una desviación de +4.56% tras el reanálisis de 253 muestras congeladas de pacientes incluidos en la obtención de la ecuación original (62).

$$FG = 175 \times (sCr)^{-1.154} \times (edad)^{-0.203} \times 0.742 \text{ (si mujer)} \times 1.21 \text{ (si etnia negra)}$$

### **Ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)**

Esta ecuación mostró una reducción del sesgo de la ecuación MDRD-4 IDMS con mejora de la imprecisión global, especialmente importante en el rango de valores entre 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (63). La sensibilidad y la especificidad para detectar un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fueron del 91 y 87% en la ecuación CKD-EPI frente al 95

y 82% en la ecuación MDRD. La ecuación CKD-EPI tuvo menos sesgo que MDRD ya que clasificó mejor a los pacientes en los distintos grupos de FG.

La ecuación CKD-EPI es más exacta que MDRD, sobre todo porque reduce los falsos diagnósticos de ERC en estadio 3 que ocasionaba la anterior y que dieron lugar a lo que algunos han denominado la epidemia de ERC. Se ha señalado que la falta de consideración de la edad y del sexo en el declive de la función renal ha contribuido a este sobrediagnóstico de insuficiencia renal. Sin embargo, mantiene los problemas de imprecisión que tenía la ecuación MDRD que pueden deberse a la variabilidad de la creatinina y que por ello no es debida al filtrado glomerular renal.

A diferencia de la ecuación MDRD, que se estudió exclusivamente en pacientes con ERC, la ecuación CKD-EPI analizó una población más diversa, con inclusión de pacientes con función renal normal que eran candidatos a donantes de trasplante renal. Sin embargo, la muestra no fue aleatoria de la población general y contenía pocos participantes mayores de 70 años o de minorías étnicas distintas a la negra, que tienen una incidencia mayor de insuficiencia renal (64).

**Mujeres**

$$\text{sCr} \leq 0.7 \text{ mg/dL FG} = 144 \times (\text{sCr}/0.7)^{-0.329} \times (0.0993)^{\text{edad}}$$

$$\text{sCr} > 0.7 \text{ mg/dL FG} = 144 \times (\text{sCr}/0.7)^{-1.209} \times (0.0993)^{\text{edad}}$$

**Hombres**

$$\text{sCr} \leq 0.9 \text{ mg/dL FG} = 141 \times (\text{sCr}/0.9)^{-0.411} \times (0.0993)^{\text{edad}}$$

$$\text{sCr} > 0.9 \text{ mg/dL FG} = 141 \times (\text{sCr}/0.9)^{-1.209} \times (0.0993)^{\text{edad}}$$



Numerosos estudios muestran que la ecuación CKD-EPI es más exacta que MDRD especialmente para valores más altos de FG en la evaluación de la ERC (65-67). Los estudios de las fórmulas CG y MDRD no contemplan los pacientes trasplantados renales, en cambio el estudio CKD-EPI si contempla a estos pacientes. En el grupo con  $FG > 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , se redujo la desviación y se incrementó la exactitud con la ecuación CKD-EPI comparada con MDRD (68).

Aparte de las fórmulas aquí presentadas existen numerosas otras publicadas en la literatura que no serán objeto de trabajo en este estudio.

## **3.2. MARCADORES DE DAÑO RENAL.**

### **3.2.1. Proteinuria.**

El deterioro renal aparece a veces como hallazgo ocasional en un análisis sistemático de orina anormal, cuyo signo más precoz es la proteinuria. Nuestro espectro de población son los pacientes trasplantados renales y debemos determinar el origen de este daño renal.

#### **Proteinuria glomerular**

Se produce cuando el glomérulo pierde su capacidad de retención de las proteínas plasmáticas y estas aparecen en el filtrado glomerular. Aunque los túbulos pueden reabsorber y catabolizar parte de estas proteínas filtradas, se produce un aumento de la eliminación urinaria de albúmina y otras proteínas de peso molecular similar, como la transferrina. Podemos encontrar un aumento de la permeabilidad glomerular en

numerosas condiciones caracterizadas por una alteración de la estructura glomerular, producidas por un daño estructural o ultraestructural (glomerulonefritis), o por una alteración en las cargas eléctricas de la membrana basal glomerular (nefrosis lipoidea), ocasionando un aumento de los coeficientes de filtración de las moléculas.

La proteinuria glomerular también se clasifica en función de la cantidad de proteína eliminada. El grado de excreción proteica se determina generalmente en una orina de 24h. Sin embargo, una mejor alternativa consiste en determinar en muestras aleatorias el cociente proteína/creatinina (PCR) que es un índice que en numerosos grupos de pacientes correlaciona bien con la excreción total de proteínas en 24h. Tiene baja variabilidad intraindividual y es la requerida para excluir la proteinuria ortostática. En trasplantados renales hay mucha controversia de que muestra utilizar (69, 70).

Aunque la muestra de referencia es la orina de 24h, está ampliamente aceptado que es difícil el control y existen numerosas inexactitudes en la toma de muestras. Esto puede contribuir a errores en la estimación de la pérdida de proteínas.

La concentración de proteínas o albúmina se afecta por la hidratación (cómo de diluida o concentrada es la muestra de orina). La excreción de creatinina es considerada constante a lo largo del día y se ha convertido en una prueba habitual para corregir la concentración de orina expresándola como un cociente de proteínas o albúmina y creatinina (PCR o ACR).

La orina de 24h debe ser utilizada para confirmar los resultados en 1ª orina de la mañana y en determinadas circunstancias donde PCR o ACR sea menos exacta (5).

La determinación de proteínas totales no discrimina entre proteínas individuales, y cuando los valores están próximos a la normalidad es preferible la cuantificación de proteínas de forma selectiva (71).

Proteinuria leve (<150 mg/g): ésta es una forma de proteinuria glomerular debida probablemente a cambios del flujo sanguíneo a través del glomérulo. Se asocia con el ejercicio, la fiebre, exposición al frío, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión y arteroesclerosis.

Proteinuria moderada (150-500 mg/g): se asocia casi en su totalidad a la proteinuria glomerular. Dentro de este grupo también se encuentra la proteinuria postural u ortostática.

Proteinuria intensa (>500 mg/g): aparece principalmente en el síndrome nefrótico. Éste es consecuencia de una pérdida de la selectividad de carga en la barrera de filtración, particularmente en la membrana basal y los podocitos.

### **Proteinuria tubular**

Se caracteriza por la aparición en la orina de proteínas de bajo peso molecular, debido a una reabsorción defectuosa por los túbulos proximales renales. Por tanto, se recuperaran en la orina aquellas proteínas que normalmente se filtran y son reabsorbidas: proteínas de bajo peso molecular (nefritis intersticial).

**Proteinuria pre-renal o por sobrecarga**

Está producida por un exceso de proteínas de bajo peso molecular, que son filtradas por el glomérulo y exceden la capacidad reabsortiva de los túbulos. La proteinuria por sobrecarga puede ser producida por: proteinuria de Bence-Jones, hemoglobinuria, mioglobinuria, lisozimuria o  $\beta$ 2-microglobulinuria. Estas proteínas, aunque no se asocian con enfermedades glomerulares o tubulares, si que pueden originar una enfermedad renal al causar nefrotoxicidad.

**Proteinuria post-renal**

Se define como la aparición en la orina de proteínas procedentes del tracto urinario inferior a los riñones, y normalmente es debida a procesos inflamatorios, infecciosos o degenerativos de la pelvis renal, uréteres, vejiga, próstata, uretra o genitales externos (71).

### 3.2.2. Albuminuria.

La guía KDIGO (5) recomienda la medida de albúmina en orina porque está relativamente estandarizada y porque es la proteína que más se pierde en la ERC. La utilización de la albuminuria como test para detectar proteinuria mejorará la sensibilidad para la detección precoz de la ERC.

**Tabla 6.** Relación entre proteinuria y albuminuria. [Adaptado de KDIGO (2012) (5)]

Cociente	Categoría		
	Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento significativo <sup>a</sup>
Cociente albúmina/creatinina <sup>b</sup>			
mg/g	<30	30-300	>300
mg/mmol	<3	3-30	>30
Albuminuria de 24 h (mg/24 h) <sup>c</sup>	<30	30-300	>300
Cociente proteína/creatinina <sup>b</sup>			
mg/g	<150	150-500	>500
mg/mmol	<15	15-50	>50
Proteinuria de 24 horas (mg/24 h) <sup>c</sup>	<150	150-500	>500
Tira reactiva para detectar proteína <sup>d</sup>	Negativo o trazas	Trazas hasta +	+ o más

<sup>a</sup> Proteinuria en rango nefrótico, cuando el cociente albúmina/creatinina >2200 mg/g (>2200 mg/24 h) o cociente proteína/creatinina >3000 mg/g (>3000 mg/24 h).

<sup>b</sup> En la primera muestra de la orina de la mañana o en una muestra casual, suponiendo que la media de excreción urinaria de la creatinina sea de 1 g/24 h o 10 mmol/24 h.

<sup>c</sup> En la orina de 24 horas.

<sup>d</sup> El resultado del test con tira reactiva depende de la densidad de la orina.

## **¿Por qué la medida de albúmina es la recomendada en lugar de las proteínas totales?**

Esto es lo que se recomienda en la población general. Para trasplantados renales no existen recomendaciones claras puesto que existe mucha controversia en los resultados.

- Para detectar cambios en la permeabilidad glomerular, la medida de albúmina es más sensible y específica que la medida de las proteínas totales (72-74). Existe también evidencia que la albuminuria es más sensible para detectar patología glomerular asociada con otras enfermedades sistémicas incluyendo diabetes, hipertensión y esclerosis sistémica (75-77).
- La albúmina en orina es mejor marcador de riesgo cardiovascular que las proteínas. El endotelio glomerular representa una barrera significativa al filtrado de albúmina, cualquier situación que afecte a la función endotelial, puede traducirse en mayor excreción urinaria de albúmina (78).
- En una persona sana existe una pequeña excreción de albúmina (<30mg/24h) por la orina. Por esto y porque los ensayos de proteínas son menos precisos y sensibles a concentraciones bajas, podemos tener incrementos en la excreción de albúmina sin que se detecte un incremento en la excreción de proteínas (79).
- La determinación de proteínas en orina es problemática por: gran variación entre muestras en la suma y composición de las proteínas; sustancias no proteicas interfieren en la concentración de proteínas; alto contenido en iones inorgánicos. Estos factores afectan a la precisión y exactitud de los métodos de laboratorio. Los laboratorios utilizan metodología como la turbidimetría o colorimetría para

medir las proteínas totales (80). Estos métodos no tienen la misma especificidad y sensibilidad para cada proteína. Algunos métodos reaccionan más con la albúmina que con las globulinas u otras proteínas no albúmina, por ello existen interferencias causando numerosos falsos positivos. No hay un procedimiento de medida de referencia ni un material de referencia estandarizado para las proteínas totales en orina (81).

### **Recomendación acerca de la medida de albúmina**

Los métodos de laboratorio para la determinación de albúmina deben ser capaces de cuantificar la albúmina de manera específica y precisa a bajas concentraciones y dar resultados cuantitativos alrededor del rango de relevancia clínico. La mayor parte de los ensayos son turbidimétricos. Actualmente no existe un método estandarizado ni un material de referencia para la albúmina en orina, pero la federación de química clínica y medicina del laboratorio ha creado un comité para trabajar este tema. Hoy, muchos ensayos están estandarizados con un calibrador sérico (CRM 470) (6).

La concentración de albúmina en orina aislada debe ser informada como un ratio con la concentración de creatinina en orina (mg/g o mg/mmol). La creatinina se mide con un método enzimático o Jaffé. Existen tiras reactivas para medir albúmina de forma semicuantitativa o cuantitativa que han demostrado buenos resultados analíticos y diagnósticos por lo que podrían ser una herramienta para aquellos pacientes con sospecha de ERC (82, 83).

## Cuándo y cómo debe confirmarse una alteración de ACR.

Existen numerosos factores que afectan a ACR que se describen en la **Tabla 7**.

**Tabla 7.** Factores que afectan al cociente albúmina/creatinina. [Adaptado de KDIGO (2012) (5)].

Factor	Ejemplos
<i>Factores preanalíticos</i>	
Elevación transitoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contaminación sangre menstrual</li> <li>• Infección urinaria</li> <li>• Ejercicio físico</li> <li>• Postura de pie</li> <li>• Condiciones que incrementan la permeabilidad vascular</li> </ul>
Variabilidad intraindividual	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variabilidad biológica intrínseca</li> <li>• Variabilidad genética</li> </ul>
Condiciones de almacenaje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Degradación de la albúmina</li> </ul>
Causas no renales de variabilidad en la excreción de creatinina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad, raza, masa muscular, sexo</li> </ul>
<i>Factores analíticos</i>	
Exceso de antígeno (efecto prozona)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestras con alta concentración de albúmina</li> </ul>

En la literatura existe mucha controversia acerca de cuál es la muestra ideal para investigar la pérdida de proteínas en orina. Es reconocido que la orina de 24h es la muestra que demuestra la presencia de proteinuria. Sin embargo, la orina de 1ª hora de la mañana, la 2ª orina de la mañana o una orina aislada pueden también utilizarse. Hay autores que consideran que un resultado positivo de proteína/creatinina (PCR) debe confirmarse con una orina de 24h (84).

La recomendación de sustituir las proteínas por albúmina la defienden muchos autores (6, 47, 48, 80), pero no todos (85, 86). Algunos datos sugieren que ARC no tiene ninguna ventaja sobre la PCR para predecir resultados renales y mortalidad en pacientes



con ERC. Para detectar rechazo en un trasplantado, hay autores que indican que PCR ha demostrado la misma utilidad que ACR (87), pero otros señalan que ACR es mejor predictor (88).

### **3.2.3. Alteraciones en el sedimento.**

Elementos formes como células, cilindros, cristales y microorganismos pueden aparecer en el sedimento urinario en gran variedad patologías renales y del tracto urinario. La presencia en el sedimento urinario de hematuria y/o leucocituria durante más de tres meses, una vez se ha descartado la causa urológica o la infección de orina (incluida la tuberculosis urinaria), pueden ser indicio de glomerulonefritis, pielonefritis o nefritis túbulo-intersticiales crónicas.

## **3.3. OTROS MARCADORES**

### **3.3.1. Urea**

Es el principal producto terminal del metabolismo de proteínas en el hombre. La orina humana contiene unos 20 g/L y un adulto elimina de 25 a 39 g diariamente.

Niveles aumentados de urea sugieren un deterioro de la función renal; puede obedecer a lesión, enfermedad o fallo renal agudo o crónico. También puede ser debido a una disminución del flujo sanguíneo hacia los riñones, como por ejemplo en la insuficiencia cardiaca congestiva, en un shock, durante situaciones de estrés, después de infartos de miocardio, o como consecuencia de quemaduras severas; también se observa ante obstrucciones al flujo de la orina o en situaciones de deshidratación.

Tanto la creatinina como la urea séricas aumentan a medida que disminuye la función renal pero la creatinina es un mejor indicador de esta función, ya que no se ve afectada por la dieta, el estado de hidratación o el catabolismo tisular.

### **3.3.2. Cistatina C**

La cistatina C es una proteína no glicosilada de 13 kDa de peso molecular producida por todas las células nucleadas. El bajo peso molecular y un alto punto isoeléctrico permiten a la cistatina C ser filtrada libremente y reabsorbida en el túbulo renal. Además, su producción es estable por lo que es un buen indicador de evaluación del FG. La medida de cistatina C en suero en determinados grupos de pacientes como ancianos, niños o diabéticos parece aportar mayor información que la creatinina. Sin embargo, presenta alteraciones en su concentración sérica por factores diferentes al filtrado glomerular.

Actualmente la recomendación de las guías KDIGO (5) sugieren la medida de cistatina C cuando se requiere confirmación de ERC en adultos con un FG estimado con las fórmulas con sCr entre 45 y 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Hay autores que consideran que la cistatina C está muy relacionada con eventos cardiovasculares, mortalidad y fallo renal en trasplantados renales con función renal estable (89). Otros consideran que las ecuaciones basadas en la cistatina C pueden ser una buena alternativa para monitorizar la función del injerto (90) y finalmente, hay algunos que indican que la cistatina C tiene más variabilidad que la creatinina en el trasplante renal (91).

Como conclusión acerca de la cistatina C, es que esta ofrece numerosas ventajas sobre la sCr en cuanto a la estimación del FG pero el coste del ensayo y la falta de estandarización entre laboratorios limita la recomendación como prueba de elección (5).



## **CAPÍTULO II**

### **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



**1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

Las fórmulas de estimación del filtrado glomerular (Cocroft Gault, MDRD y CKD-EPI) se pueden utilizar como marcadores de función renal en lugar del ClCr en trasplantados renales.

La orina de primera hora de la mañana es una muestra útil para predecir la excreción de albúmina y proteínas en orina de 24h en pacientes trasplantados renales y la determinación de albúmina es más exacta que la de las proteínas.

Para la revisión de la función renal en pacientes trasplantados renales existe mucha controversia en la literatura publicada. Si los consideramos como al resto de pacientes, las guías clínicas recomiendan la estimación de la función renal mediante las ecuaciones para el cálculo del FG y la evaluación de la albuminuria mediante la determinación de ACR.

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo principal

Evaluar en pacientes trasplantados renales la concordancia de tres fórmulas de estimación del filtrado glomerular (Cocroft Gault, MDRD y CKD-EPI) con el ClCr y estudiar la relación existente entre la determinación de ACR y PCR en orina de 1ª hora de la mañana y la determinación estándar de proteínas y albúmina en orina de 24h. Valorar si se pueden intercambiar.

### Objetivos secundarios

- Investigar la concordancia en la clasificación de la ERC de las fórmulas de estimación del FG con respecto al “*gold estándar*” (ClCr).
- Analizar qué prueba (albúmina vs. proteínas) puede tener mayor utilidad para detectar un deterioro de la función renal.
- Obtener el punto de corte de ACR y PCR en nuestra población.
- Estudiar cómo afectan las variables clínicas (edad, diabetes, presión arterial, índice de masa corporal, tratamiento con fármacos nefrotóxicos) o resultados de laboratorio (urocultivo y alteración en el sedimento) en los resultados de nuestras pruebas.



## **CAPÍTULO III**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**



## 1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM) de Cádiz. El hospital cuenta con 752 camas y atiende a una población aproximada de 232.000 habitantes.

Se trata de un estudio transversal donde se recogieron los datos demográficos y clínicos, y se analizaron los parámetros de laboratorio a 300 pacientes trasplantados renales que acudieron a revisión a la consulta de trasplante renal y cumplieron los criterios de inclusión. El estudio comenzó el 09/02/2015 y se completaron los 300 pacientes el 23/04/2015.

## 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Como criterio general de inclusión, se trata de pacientes trasplantados renales que acuden a la consulta de revisión del trasplante renal que cumpliendo los criterios de inclusión específicos, accedieron a participar en el estudio tras ser informados verbalmente y por escrito, firmando un consentimiento informado (CI, **Anexo I**).

Como criterios específicos de inclusión se adoptaron los siguientes:

- Pacientes que el mismo día que acuden a la consulta se les ha realizado un análisis de sangre y orina, debiendo tener muestras de suero, orina de 24h y orina de 1ª hora de la mañana para realización del estudio.
- Pacientes con función renal estable.

Se consideró función renal estable cuando la diferencia en la sCr entre la medición realizada el día del estudio y la anterior más reciente, era menor de 0.4 mg/dL en números absolutos (92).

- Trasplantados renales de más de 6 meses.
- Orina de 24h recogida de manera correcta: diuresis en orina de 24h mayor a 500 mL y/o creatinina en orina de 24h dentro del rango de normalidad. Para mujeres de 740 a 1570 mg/24h y para hombres de 1040 2350 mg/24h.
- Mayores de 18 años.
- Deseo de participar en el estudio y cumplir los requerimientos del mismo.
- Firma del CI.

### 3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Como criterio general de exclusión tenemos que los pacientes tras ser informados verbalmente y por escrito del estudio en la consulta, no quisieron participar.

Como criterios específicos e exclusión del estudio se adoptaron los siguientes:

- Carecemos de alguna muestra: sangre, orina 1ª hora de la mañana u orina de 24h.
- Pacientes con función renal inestable: la diferencia en la sCr entre la medición realizada el día del estudio y la anterior más reciente, era mayor de 0.4 mg/dL en números absolutos (92).
- Orina de 24h mal recogida: diuresis en orina de 24h menor a 500 mL y/o creatinina en orina fuera de rango de normalidad descrito en los criterios de inclusión.
- Embarazo.
- Muerte, rechazo o diálisis a los 3 meses desde el análisis.

- Negación a la firma del CI.

#### **4. PROTOCOLO DE ESTUDIO.**

Desde el 09/02/2015 hasta el 23/04/2015, se incluyeron prospectivamente 300 pacientes que acudieron a la consulta de trasplante renal del HUPM de Cádiz y cumplieron los criterios de inclusión.

Estos pacientes, en nuestro centro, acuden a 1ª hora de la mañana a la sala de extracciones para la toma y entrega de las muestras. Posteriormente en el mismo día están citados en la consulta de trasplante renal. Existe un compromiso por parte de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de laboratorios de tener esos resultados durante la mañana y así poder evaluar al paciente con los resultados del laboratorio ese mismo día.

Para nuestro trabajo, a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, los nefrólogos les explicaban el estudio y les invitaban a participar. Aquellos que accedían firmaban el CI. Dicho CI fue aprobado por la Comisión de Investigación del HUPM (Referencia 19/15. **Anexo II**). Al final de la mañana se recogían los CI y se seleccionaban los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De estos pacientes se guardaban las muestras de orina (24h y 1ª orina de la mañana) para procesar al día siguiente las pruebas que se salían del control rutinario de estos pacientes.

El perfil de pruebas rutinario que se solicitaba para la revisión de estos pacientes era: glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, transaminasas, gamma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, bilirrubina total,

iones, proteínas totales, calcio, fósforo, magnesio, hemograma, creatinina en orina de 24h, albumina en orina de 24h, aclaramiento de creatinina y sedimento urinario.

Todas estas pruebas se realizaron en la UGC de Laboratorios del HUPM y únicamente se añadió ACR, PCR y Prot24h (excreción de proteínas en orina de 24h) para completar el estudio. En nuestro centro las proteínas en orina están fuera de la cartera de servicios. Estas pruebas se dieron de alta en el sistema informático de laboratorio (SIL, Omega 3000, Roche Diagnostics®, Barcelona, España) y las muestras se mantuvieron refrigeradas a 4°C hasta su procesamiento al día siguiente. La muestra de suero para la determinación de la sCr se procesó en un Cobas 8000 de Roche Diagnostics® y las orinas se procesaron en un Cobas C311 de Roche Diagnostics® donde se adaptaron las técnicas y se conectaron al SIL para que los resultados quedaran en la historia clínica de cada paciente.

Una vez reclutados los 300 pacientes, se recogieron los datos demográficos y clínicos del día de la toma de muestras desde Diraya estación clínica (DAE 4.0.3. HUPM. Servicio Andalucía de Salud. Consejería de Salud) y de los datos de las historias clínicas aún no informatizadas. Los parámetros de laboratorio se rescataron del SIL. Todos estos datos se recogieron en una hoja excell (Microsoft office 2007) y se exportaron a SPSS 18.00 para su análisis estadístico.

## **5. TAMAÑO MUESTRAL.**

Para estimar un coeficiente de correlación de al menos 0.6 entre ambas tipos de muestras (orina de 24 horas y orina de 1ª hora de la mañana) con una potencia del 90% y un riesgo alfa de 0.05 se necesitan como mínimo 32 muestras de cada tipo. Se calculó

con una tasa de pérdidas de un 20%. En nuestro estudio analizamos también cómo afectan algunas variables al resultado de albúmina y proteínas en orina. Estas variables son: edad, índice de masa corporal, presión arterial, tratamiento con fármacos nefrotóxicos, urocultivo positivo y alteraciones del sedimento. Se consideraron 10 muestras más de cada tipo por cada variable con un 20% de pérdida. El mínimo tamaño muestral fue de 218 muestras de cada tipo. Para ajustar el estudio se recogieron los datos de 300 pacientes con ambas muestras de cada tipo.

## **6. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Las variables registradas en este estudio se clasificaron en dos grupos: variables clínicas y variables de laboratorio. Dentro de las variables de laboratorio revisaremos la recogida de las muestras, los equipos y técnicas empleados para el análisis y los parámetros que se analizaron.

### **6.1. VARIABLES CLÍNICAS.**

Se recogieron los datos demográficos y clínicos en el momento de realización de la prueba. Estas variables se capturaron de DAE y de las historias clínicas no informatizadas. En este apartado se explican las características de cada variable.

**Edad:** variable cuantitativa medida en años. Edad en el momento de la realización de las pruebas.

**Sexo:** variable dicotómica (hombre o mujer).

**Raza:** variable cualitativa formada por las siguientes categorías: caucásica, negroide, asiática y australiana.

**Índice de Masa Corporal (IMC):** variable cuantitativa calculada como el cociente del peso (kg) entre el cuadrado de la altura (m), se expresa en  $\text{kg/m}^2$ . Se clasificó también de manera categórica como se expone en la **Tabla 8**.

**Tabla 8.** Clasificación categórica según IMC.

Categoría	IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	
<b>Peso insuficiente</b>	<18.5	
<b>Peso normal</b>	$\geq 18.5$	<25
<b>Sobrepeso</b>	$\geq 25$	<30
<b>Obesidad</b>	$\geq 30$	$\geq 50$

### Presión arterial (Part)

Se recogieron los datos de Part sistólica (PAS) y diastólica (PAD) el día de la toma de muestra. La variable se consideró categórica según la clasificación expuesta en la siguiente tabla (**Tabla 9**). En la clasificación original existen más categorías (93), pero para nuestro estudio se consideraron tres debido a que no teníamos suficiente número de pacientes en cada subgrupo.

Las categorías fueron: normal u óptima, normal alta e hipertensión.



**Tabla 9.** Clasificación de la hipertensión arterial.

Categoría	PAS	PAD
<b>Normal u óptima</b>	<129	y/o <84
<b>Normal alta</b>	130-139	y/o 85-89
<b>Hipertensión</b>	≥140	y/o ≥90

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.

**Diabetes:** según lo que aparece reflejado en la historia clínica si el paciente es o no diabético.

### **Características del donante: tipo y edad.**

El **tipo** de donante es una variable dicotómica que se clasifica entre donante vivo o cadáver.

La **edad** del donante del riñón es una variable cuantitativa. Se consideró la edad en el momento del trasplante en años.

### **Número de trasplante y tiempo desde el trasplante hasta el análisis.**

Se consideró si era la 1ª vez que se trasplantaba o bien, por algún rechazo la 2ª, 3ª o más.

Se trata de un criterio de exclusión los trasplantados de menos de 6 meses ya que durante este tiempo la función renal es más inestable.

### **Etiología de la ERC**

Variable cualitativa formada por las siguientes categorías descritas en la **Tabla 10**.

**Tabla 10.** Clasificación de la etiología de la ERC.

Etiología de la ERC
No filiada.
Glomerulonefritis.
Enfermedad poliquística renal.
Nefritis intersticial.
Diabetes Mellitus.
Hipertensión arterial.
Otras (síndrome de Alport, enfermedades hereditarias, etc).

### Tratamiento inmunosupresor de inducción.

Por ciertas características de los pacientes y del donante hay ocasiones en que se debió pautar un tratamiento de inducción. Se cuantificó a cuantos pacientes y qué tipo de tratamiento: timoglobulina, anti CD25 y otros ya en desuso como OKT3.

### Tratamiento inmunosupresor.

Se recogieron los fármacos inmunosupresores que se pautaron los primeros días post trasplante y la terapia inmunosupresora de mantenimiento. Los fármacos que se tuvieron en cuenta en ambos momentos se describen en la **Tabla 11**.

**Tabla 11.** Tratamiento inmunosupresor.

Tratamiento inmunosupresor
Corticosteroides.
Azatioprina.
Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina A, tacrolimus.
Inhibidores de mTor: sirolimus, everolimus.
Ácido micofenólico.

Se recogieron los fármacos inmunosupresores que se administraron, no los niveles en plasma de estos fármacos.

**Realización de biopsia.**

Se estudió a cuantos pacientes se les realizó biopsia y el tiempo que transcurrió desde el trasplante hasta esta en meses. Se recogió también el resultado de la biopsia y si se encontraron alteraciones crónicas. Las alteraciones crónicas se describen en la **Tabla 12**.

**Tabla 12.** Alteraciones crónicas.

Alteraciones crónicas
Fibrosis intersticial y atrofia tubular.
Glomerulopatía del trasplante.
Nefrotoxicidad por anticalcineurínicos.
Recidiva de enfermedad renal.
Otros.

**Tratamiento con fármacos nefrotóxicos.**

Existen numerosos fármacos nefrotóxicos pero los que se incluyeron en nuestro estudio fueron los IECA y los ARA II.

**6.2. VARIABLES DE LABORATORIO.****6.2.1. Recogida de muestras.**

Se obtuvieron simultáneamente muestras de sangre, orina de 1ª hora de la mañana y orina de 24h. Por el perfil que se solicita a estos pacientes, en el área de extracciones del hospital se extraen varios tubos de EDTA (etilendiaminotetracético) para realización del hemograma y niveles de inmunosupresores, y un tubo seco con gel separador para realización de las pruebas bioquímicas. El paciente entregaba un tubo de orina de 1ª

hora de la mañana y otro de orina de 24h rotulado con la diuresis. A estos pacientes se les explicaba cómo se deben recoger ambas muestras de orina y se les entregaba las consiguientes hojas informativas (**Anexos III, IV y V**).

La correcta recogida de orina de 24h consiste en: al levantarse la primera orina se descartará en el váter y a partir de ese momento, durante las 24h siguientes, el paciente deberá ir recogiendo toda la orina emitida en el contenedor, incluyendo la orina de la primera hora de la mañana del día de la cita. De esa orina de 1ª hora se recogerá una parte de la porción media en un contenedor aparte. Para la recogida puede ayudarse de un orinal de plástico que facilite el trasvase al contenedor. Este orinal se aclarará únicamente con abundante agua, no se empleará jabón ni lejía tras cada micción. El contenedor con la orina se mantendrá en un lugar fresco, preferiblemente la nevera, durante todo el periodo que dure la recogida del espécimen (94).

Las muestras llegaban al laboratorio y los tubos de suero se centrifugaban 5 minutos a 3500 rpm (revoluciones por minuto) a temperatura ambiente. Los tubos de EDTA y ambas muestras de orina se distribuían a las secciones correspondientes para su procesamiento habitual.

### **6.2.2. Equipos y técnicas empleadas en el laboratorio.**

#### **Sistema modular Cobas 8000 (Roche Diagnostics®)**

En este equipo se realizó la sCr mediante **espectrometría de absorción**. En la técnica espectrométrica se compara la intensidad de un haz de luz medida antes y después de la

interacción con una muestra. La espectrometría ultravioleta-visible se refiere a técnicas donde se mide cuanta luz de una longitud de onda del espectro perteneciente a ultravioleta y visible es absorbida por una muestra. El color, a menudo, puede correlacionarse con la presencia de una sustancia química particular.

### **Cobas C311 (Roche Diagnostics®)**

Equipo utilizado para procesamiento de los parámetros de bioquímica de orina.

#### **Albúmina y proteínas en orina de 1ª hora y de 24h.**

Pruebas que se realizan por turbidimetría. En la inmunoturbidimetría, se hace coincidir el analito problema contenido en el espécimen (orina) con anticuerpos anti-analito (normalmente obtenidos mediante inmunización de conejos), y potenciados con partículas de látex. Al entrar en contacto el analito con los anticuerpos anti-analito, forman inmunocomplejos específicos, los cuales pueden dispersar un rayo de luz incidente. Se irradia la cubeta donde tiene lugar la reacción y se mide la intensidad de luz dispersada en un ángulo de 0° respecto a dicha luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de inmunocomplejo formado y, por tanto, de la concentración de analito presente en la muestra.

#### **Glucosa en orina de 24h.**

La glucosa en orina se determinó por un método enzimático empleando la hexoquinasa.

**Creatinina en orina.**

La creatinina se determinó por reacción cinética Jaffé. Se determinó en la muestra de orina de 1ª hora de la mañana para el cálculo de ACR y en orina de 24h para comprobar si la muestra está bien recogida y calcular el ClCr.

**Cobas 6500 (Roche Diagnostics®)**

Se trata de un equipo modular que combina un analizador de orina Cobas U601 y un analizador de microscopía Cobas U701.

El analizador **cobas U601** (analizador de tiras reactivas) es un sistema de análisis de orina totalmente automatizado para la determinación cualitativa o semicuantitativa *in vitro* de analitos urinarios, tales como pH, leucocitos, nitritos, proteínas, glucosa, cetonas, urobilinógeno, bilirrubina y eritrocitos, así como la densidad específica, el color y la turbidez.

El analizador de microscopía **cobas U701** es un sistema de microscopía de orina totalmente automatizado diseñado para la determinación cuantitativa *in vitro* de eritrocitos y leucocitos, para la determinación semicuantitativa de células epiteliales escamosas y no escamosas, bacterias y cilindros hialinos y para la determinación cualitativa de cilindros patológicos, cristales, levaduras, mucus y espermatozoides en la orina.

**Dimension® RxL - AR<sup>x</sup> (Siemens Healthcare Diagnostics®)**

Equipo utilizado para el procesamiento de los niveles de inmunosupresores (CpA, FK, MMF, sirolimus y everolimus). Para la determinación de MMF utiliza metodología EMIT (*Enzyme Multiplied Immunoassay*). Para la cuantificación de CpA, FK y sirolimus

se utiliza un inmunoensayo en el que el conjugado enzima-anticuerpo libre y unido al fármaco se separan mediante partículas magnéticas. Se van dando una serie de reacciones para la obtención del fármaco libre y así poder cuantificarlos mediante espectrofotometría.

El everolimus y sirolimus son similares estructuralmente exceptuando un radical 2-hidroxietilo en la posición 40 del sirolimus. Para la cuantificación del everolimus se aprovecha esta reactividad cruzada y se utiliza el reactivo del sirolimus aplicando la fórmula que se describe a continuación:

$$\text{Everolimus (ng/mL)} = (\text{Sirolimus} - 0.81) / 1.66$$

Para nuestro estudio únicamente se requiere el dato de que tratamiento inmunosupresor está pautado en el paciente, no los niveles de estos fármacos. Por ello en este trabajo no se especifican más características técnicas que las aquí indicadas.

### **6.2.3. Parámetros de laboratorio analizados.**

En este apartado se describen los parámetros de laboratorio que se han medido, los que se han calculado y las características técnicas de los que se han medido.

Dado que en nuestro centro se utilizan habitualmente las unidades en sistema convencional, a lo largo de todo el trabajo los resultados se expresarán en unidades convencionales.

### Marcadores de función renal.

En nuestro estudio, se consideró como prueba “*gold estándar*” como marcador de función renal al ClCr.

Las categorías de filtrado glomerular según KDIGO se describen en la **Tabla 13**.

**Tabla 13.** Categorías de filtrado glomerular según KDIGO. [Adaptado de: KDIGO (2012) (5)].

Categorías del FG		
Categoría	FG <sup>b</sup>	Descripción
G1	≥ 90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	< 15	Fallo renal

### Creatinina en suero.

Para el cálculo del ClCr y de las fórmulas de estimación del FG se precisa de la creatinina en suero.

La creatinina en suero se procesó en un Cobas 8000 por la reacción de Jaffé enzimática.

Las características del ensayo se describen en la **Tabla 14**.

### Cálculo del Aclaramiento de creatinina.

$$\text{ClCr (mL/min/1.73m}^2\text{)} = [\text{Cr orina 24h}] * \text{Diuresis} * 1.73 \text{ m}^2 / [\text{sCr}] * 1440$$



**Fórmulas de estimación del FG utilizadas en nuestro estudio.***Ecuación de Cockcroft & Gault*

$$FG = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times 0.85 \text{ (si mujer)} / 72 \times \text{sCr}$$

*Ecuación MDRD-IDMS*

$$FG = 175 \times (\text{sCr})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times 0.742 \text{ (si mujer)} \times 1.21 \text{ (si etnia negra)}$$

*Ecuación CKD-EPI*Mujeres

$$\text{sCr} \leq 0.7 \text{ mg/dL } FG = 144 \times (\text{sCr}/0.7)^{-0.329} \times (0.0993)^{\text{edad}}$$

$$\text{sCr} > 0.7 \text{ mg/dL } FG = 144 \times (\text{sCr}/0.7)^{-1.209} \times (0.0993)^{\text{edad}}$$

Hombres

$$\text{sCr} \leq 0.9 \text{ mg/dL } FG = 141 \times (\text{sCr}/0.9)^{-0.411} \times (0.0993)^{\text{edad}}$$

$$\text{sCr} > 0.9 \text{ mg/dL } FG = 141 \times (\text{sCr}/0.9)^{-1.209} \times (0.0993)^{\text{edad}}$$

**Marcadores de daño renal.**

Las características técnicas y valores de referencia de los parámetros de laboratorio medidos utilizados en el estudio se resumen en la **Tabla 14**.

TÉCNICA	MUESTRA	EQUIPO	MÉTODO	UN	VR	INTERVALO MEDICIÓN	LID	CV INTRASERIE	CV INTERSERIE
<b>ALBÚMINA</b>	Orina	Cobas C311	Turbidimetría	mg/dL	<30	0.3-40.0	0.3	0.5-1.35	1.2-2.8
<b>PROTEÍNAS</b>	Orina	Cobas C311	Turbidimetría	mg/dL	<150	4-200	4	0.5-2.2	0.5-1.6
<b>GLUCOSA</b>	Orina 24h	Cobas C311	Hexoquinasa	g/24h	<0.5	2-750	2	0.9-1.1	0.8-1.0
<b>CREATININA</b>	Suero	Cobas 8000	Jaffé	mg/dL	m: 0.50-0.90 h: 0.70-1.20	0.17-24.90	0.17	1.1-2.1	2.2-3.5
	Orina	Cobas C311	Jaffé	mg/dL	<u>1ª orina</u> m: 28-217 h: 39-259	4.20-622	4.20	1.4-1.6	1.6-2.1
				mg/24h	<u>24 horas</u> m: 740-1570 h: 1040-2350				

UN, unidades; VR, valor de referencia; LID, límite inferior de detección; CV, coeficiente de variación (%); m, mujer; h, hombre.

**Tabla 14.** Características técnicas de los parámetros de laboratorio utilizados en el estudio.

**Albúmina y proteínas en orina.**

En nuestro estudio para cualquier análisis, se consideraron como pruebas “*gold estándar*” a la albúmina y las proteínas en orina de 24h ajustadas por la diuresis.

En la muestra de orina de 24h se midió la concentración de albúmina y proteínas y se ajustó con la diuresis según la siguiente fórmula:

$$\text{Alb24h o Prot24h (mg/24h)} = [\text{Albúmina/proteínas orina}] * \text{Diuresis} / 100$$

Para la orina de 1ª hora de la mañana, se midió la concentración de albúmina, proteínas y de creatinina en esa muestra y así se calcula ACR y PCR:

$$\text{ACR o PCR (mg/g creatinina)} = [\text{Albúmina/proteínas orina}] / [\text{Creatinina orina}]$$

La concentración de albúmina o proteínas puede estar afectada por el estado de hidratación del paciente (orina diluida o concentrada). La concentración de creatinina en orina es considerada constante a lo largo del día y así se utiliza para corregir la concentración de la orina. Por ello en orinas aisladas se recomienda expresar los resultados de albúmina y proteínas mediante el cociente con creatinina

Estas pruebas se realizaron por turbidimetría en un Cobas C311 (Roche Diagnostics®).

Las características del ensayo se describen en la **Tabla 14**.

Los valores de referencia se detallaron en la **Tabla 6** según las recomendaciones de KDIGO (5).

**Glucosa en orina 24h.**

En la muestra de orina de 24h se midió la concentración de glucosa y se ajustó con la diuresis según la siguiente fórmula:

$$\text{Glu24h (mg/24h)} = [\text{Glucosa orina}] * \text{Diuresis} / 100$$

Las características del ensayo se describen en la **Tabla 14**.

**Creatinina en orina.**

Se analizó creatinina en la orina de 24h para excluir del estudio las muestras mal recogidas (ver criterios de inclusión/exclusión) y para el cálculo del ClCr (ver parámetros de función renal).

Se midió también en la muestra de 1ª hora de la mañana para hacer el cociente ACR y PCR. Las características del ensayo se describen en la **Tabla 14**.

**Alteración del sedimento y características microbiológicas de los pacientes.**

En el control rutinario de estos pacientes se realiza un sistemático de orina en la de 1ª hora de la mañana en el Cobas 6500. Para nuestro trabajo recogimos los datos de presencia de hematíes y/o leucocitos (presencia de una “+” en la tira reactiva) que es lo

que nos puede influir en los resultados en la excreción de proteínas. El resto de datos no se tuvieron en cuenta.

En algunos pacientes se solicitaron otras pruebas microbiológicas en el momento del estudio. En los que se solicitó urocultivo este se consideró positivo con un recuento de >100.000 unidades formadoras de colonias/mL y contaminado como el crecimiento de >2 microorganismos diferentes.

En otros se solicitaron otras pruebas que únicamente se tuvieron en cuenta a título informativo. Estas fueron: infección por CMV, por virus BK, hepatitis C y otras.

#### 6.2.4. Resumen de las variables analizadas.

En la **Tabla 15** se presenta un resumen de las variables estudiadas y sus características.

**Tabla 15.** Resumen de las variables estudiadas y sus características.

Variable	Tipo	Categorías
<b>Variables clínicas</b>		
Edad	Cuantitativa	
Sexo	Categórica	Hombre, mujer.
Raza	Categórica	Caucásica, negroide, asiática y australiana.
IMC	Cuantitativa Categórica	Peso insuficiente, normal, sobrepeso, obesidad.
Part	Cuantitativa Categórica	Normal u óptima, normal alta, hipertensión.
Diabetes	Categórica	Si/No

Tipo de donante	Categorica	Vivo, cadáver.
Edad del donante en el momento del trasplante	Cuantitativa	
Número de trasplante y tiempo hasta el análisis	Cuantitativa	
Etiología de la ERC	Cualitativa	No filiada, glomerulonefritis, enfermedad poliquística renal, nefritis intersticial, diabetes mellitus, hipertensión.
Tratamiento inmunosupresor de inducción	Cualitativa	Timoglobulina, anti CD25, otros
Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento	Cualitativa	Corticoesteroides, azatioprina, ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, ácido micofenólico.
Realización de biopsia	Cualitativa	Si/No
Alteraciones crónicas	Cualitativa	Fibrosis intersticial y atrofia tubular, glomerulopatía del trasplante, nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, recidiva de la enfermedad renal.
Tratamiento con fármacos nefrotóxicos	Cualitativa	Antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina.
<b>Parámetros de laboratorio. Marcadores de función renal.</b>		
Aclaramiento de creatinina	Cuantitativa	
Ecuación Cockcroft-Gault	Cuantitativa	
Ecuación MDRD	Cuantitativa	
Ecuación CKD-EPI	Cuantitativa	
<b>Parámetros de laboratorio. Marcadores de daño renal.</b>		
Excreción de albúmina en orina de 24h	Cuantitativa	
Cociente albúmina/creatinina en orina 1º hora	Cuantitativa	
Excreción de proteínas en orina de 24h	Cuantitativa	
Cociente proteínas/creatinina en orina 1º hora	Cuantitativa	

Glucosa en orina de 24h	Cuantitativa	
Urocultivo	Cualitativa	Positivo, negativo, contaminado.
Alteración en el sedimento	Cualitativa	Hematuria, leucocituria.

## 7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de las variables registradas. En el caso de las variables categóricas se calcularon las frecuencias tanto absolutas como relativas. Para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central (media y mediana) así como medidas de dispersión [desviación estándar (SD), rango intercuartílico (RIC), mínimo y máximo]. Asimismo se evaluó si los datos de dichas variables cuantitativas se ajustaban a la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Los pacientes se dividieron en 3 grupos según la excreción de albúmina en 24h basándonos en el documento consenso [KDIGO 2012, (5)]: normal <30 mg/24h, microalbuminuria (30-300 mg/24h) y macroalbuminuria >300 mg/24h. Basándonos en el mismo documento la excreción de proteínas se dividió en 3 grupos también: normal <150 mg/24h, proteinuria moderada 150-500 mg/24h y proteinuria severa >500 mg/24h. Para comparar las diferencias entre los 3 grupos y las características de la población se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para variables categóricas y para variables cuantitativas ANOVA o Kruskal-Wallis dependiendo si son paramétricas o no paramétricas respectivamente.

El estudio de concordancia entre ClCr y las fórmulas de estimación del FG y entre ACR y PCR se realizó mediante el método de Bland y Altman.

Para analizar la concordancia en la clasificación de la ERC (G1, G2, G3a, G3b, G4, G5) con las fórmulas estimadas de FG se calculó el índice kappa de Cohen considerándose la concordancia: débil si el índice es de 0.10 a 0.40, moderada de 0.41 a 0.60 y buena de 0.61 a 1.00.

La relación entre el ClCr y la excreción de proteínas se estudió mediante aplicación del test de U de Mann Whitney.

Se estudió si se podía intercambiar Alb24h y ACR o Prot24h y PCR. Para ello se realizó un estudio de regresión lineal simple. Por ser variables no paramétricas y para asegurar una varianza constante en los rangos de medida se hizo una transformación logarítmica de ambas variables.

Se realizaron curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para calcular el punto de corte de ACR o PCR considerando como pruebas *gold estándar* la Alb24h y las Prot24h en orina de 24h. Para ello se evaluó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y *likelihood ratio* positivo y negativo.

Los pacientes se estratificaron por grupos. En estos grupos de pacientes se estudió primero que fórmula tiene una mejor concordancia en la clasificación de la ERC (índice de kappa de Cohen) para cada grupo y si había diferencias en la Alb24h y ACR entre los grupos. Para ello, por tratarse de variables no paramétricas se aplicó la U de Mann Whitney para dos grupos independientes y test de Kruskal Wallis para K muestras independientes. En aquellas que hubo diferencias significativas entre ambos grupos, se estudió mediante regresión lineal qué muestra era más adecuada (ACR vs. Alb24h). Únicamente se estudió para la albúmina puesto que en el análisis de regresión se obtienen mejores resultados que con las proteínas.



En el análisis estadístico las estimaciones se han obtenido con un intervalo de confianza del 95% y se ha empleado un nivel de significación bilateral  $p \leq 0.05$ . Para el mismo se ha utilizado el software SPSS versión 17.0 para Microsoft Windows (*Statistical Package for the Social Sciences Inc.*, Chicago, Illinois, USA).

## 8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

- Para evaluar la albuminuria y proteinuria agrupamos los pacientes en los intervalos definidos en las guías clínicas. En la bibliografía aparecen los puntos de corte relacionados con la supervivencia del paciente, el injerto y enfermedad cardiovascular. Si nosotros obtenemos otros puntos de corte podemos perder esta relación.
- Nosotros vamos a considerar como prueba “*gold standar*” para la evaluación de las fórmulas de estimación del filtrado glomerular, el ClCr. Esta prueba, calculada a partir de la sCr y su excreción en orina de 24h presenta una serie de limitaciones: sobreestimación debido a la secreción de creatinina a nivel del túbulo proximal y posibles errores cometidos durante la recogida de orina de 24h. La evidencia científica indica que el ClCr sobreestima el verdadero valor del filtrado glomerular. Existen diferentes sustancias, exógenas y endógenas, que han sido utilizadas para conocer el filtrado glomerular verdadero a partir de su aclaramiento. Entre ellas tenemos la inulina y distintas moléculas marcadas con isótopos radiactivos y últimamente no isotópicas, todas ellas de difícil implementación en la práctica habitual debido a su laboriosidad, elevado coste económico y necesidad de metodología no disponible. Por todo ello, en nuestro estudio no podemos utilizar estas técnicas como “*gold standar*”.

- No se han evaluado los niveles de inmunosupresores que podrían habernos aportado el dato de grado de cumplimiento de los pacientes y, posibles eventos adversos por mal control como la nefrotoxicidad.
- Estudio realizado en un único centro por lo que el número de participantes es más limitado y así, a la hora de estratificar por grupos el número de participantes es menor.
- Estudio transversal por lo que no se hizo seguimiento de los pacientes.
- No se ha tenido en cuenta la variabilidad biológica de la excreción de albúmina debida a factores endógenos o exógenos. Está documentado que la albuminuria tiene ritmo circadiano (95). En nuestro caso hemos realizado el trabajo comparando únicamente con la orina de 1ª hora de la mañana, no con otras orinas recogidas a lo largo del día.
- No se han medido otros marcadores como la Cistatina C.

## **9. CONDICIONANTES ÉTICOS.**

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo a las recomendaciones para estudios de investigación hecha en seres humanos y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica y Edimburgo (2.000) y en la actual Legislación Española en materia de estudios observacionales.

Ha sido necesario consentimiento informado firmado por parte de los pacientes antes de incluirlos en el estudio.

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y ha sido tratada en todo momento como tal. Los

investigadores garantizan la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los pacientes participantes en estudio, para lo cual arbitraron las medidas consideradas más oportunas, en cumplimiento de la ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos y el R.D. 994/93. Sólo el investigador principal accedió a la historia clínica de los pacientes, y los datos fueron registrados en base de datos encriptada de forma anónima, de tal forma que sólo el investigador principal pudo relacionar el caso con la identidad del paciente.

#### **10. MEDIOS DISPONIBLES Y FINANCIACIÓN.**

Por las características del estudio no fue necesaria ninguna fuente de financiación externa para el desarrollo del mismo, salvo para la difusión en congresos de la especialidad o si fuese preciso para la publicación de artículos en revistas de acceso abierto. En el hospital dispusimos de los equipos de laboratorio, técnicas y terminales informáticos necesarios para los datos descritos, así como un sistema de archivo que facilitó las historias clínicas solicitadas para estudios.

El ordenador utilizado para la base de datos dispone de sistema de encriptado para garantizar la confidencialidad de los pacientes.



## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS**



## 1. VARIABLES CLÍNICAS. ESTUDIO DESCRIPTIVO.

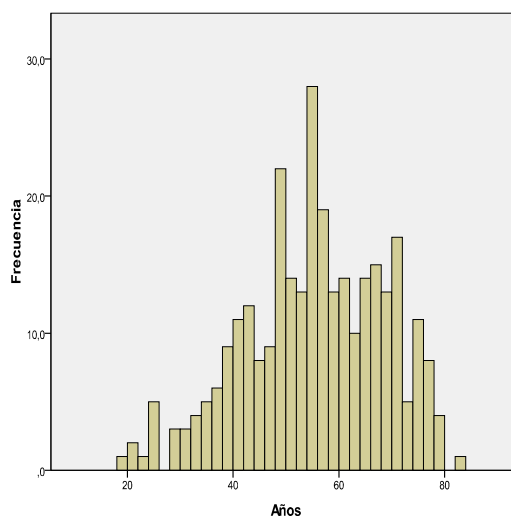
El grupo consta de 300 pacientes trasplantados renales que acuden a la consulta de trasplante renal del HUPM y cumplen los criterios de inclusión. Se estudia si las variables siguen una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (tamaño muestral >50).

Los datos con una distribución normal se presentaron mediante la media  $\pm$  desviación estándar y los datos que no siguen una distribución normal mediante la mediana y [rango intercuartílico, RIC]. En todos los casos las variables categóricas se expresan mediante el número de casos y porcentaje.

### 1.1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD, SEXO, RAZA, INDICE DE MASA CORPORAL, PRESIÓN ARTERIAL Y DIABETES.

#### Edad

La edad sigue una distribución normal como se puede observar en el histograma de la **Figura 4**. La edad media de nuestros pacientes fue de 55 años, con una desviación estándar de 13 años. El mínimo y máximo de edad se situó en 19 y 83 años respectivamente.

**Figura 4.** Distribución por edades.

Para el análisis por grupos de edad se categorizó en  $\leq 55$  años ( $n=156$ , 52%) y  $>55$  años ( $n=144$ , 48%). Para nuestra población 55 años es la media.

## Sexo

El 60% ( $n=180$ ) de nuestros pacientes fueron hombres con una media de edad de 55 años y una desviación estándar de 13 años. Un mínimo de 22 años y un máximo de 83 años.

120 pacientes (40%) son mujeres con una edad media de 54 años y una desviación de 14 años. El mínimo de edad en el momento del análisis fue de 19 años y el máximo de 79 años.

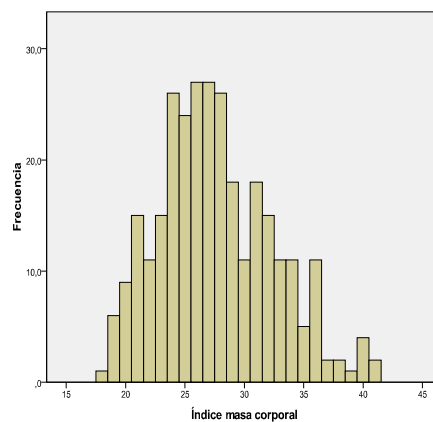
**Raza:** todos los pacientes son de raza caucásica.



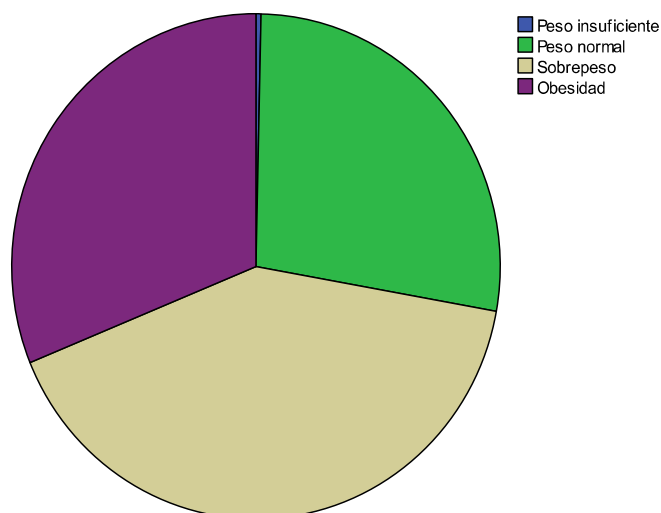
### Índice de masa corporal (IMC)

El análisis de los histogramas y el test de Kolmogorov-Smirnov muestran que el índice de masa corporal no se distribuyó de forma normal (**Figura 5**). La mediana del IMC se situó en 27.00 Kg/m<sup>2</sup>, RIC de 7, mínimo y máximo en 18.00 y 41.00 Kg/m<sup>2</sup> respectivamente.

**Figura 5.** Distribución del IMC.



El porcentaje de pacientes con IMC insuficiente fue del 0.3% (n=1), con IMC normal del 27.5% (n=83), con sobrepeso del 40.9% (n=123) y obesidad de cualquier grado 31.2% (n=93). **Figura 6.**

**Figura 6.** Distribución del IMC por grupos.

### Presión arterial (Part)

La Part media no se distribuyó de manera normal según el test de Kolmogorov-Smirnov con una mediana en 96 mmHg y RIC de 90 a 100 mmHg. Los resultados estadísticos de la presión arterial sistólica y diastólica se describen en la **Tabla 17**.

**Tabla 16.** Resultados estadísticos de Part sistólica y diastólica.

	Part sistólica (mmHg)	Part diastólica (mmHg)
<b>Mediana</b>	130	80
<b>RIC</b>	20	10
<b>Mínimo</b>	100	60
<b>Máximo</b>	180	100

Part: presión arterial media; SD: desviación estándar;  
RIC: rango intercuartílico.

La variable Part se categorizó en tres grupos: pacientes con Part normal u óptima; n=77 (26%), Part normal alta n=118 (39%) e hipertensión n=105 (35%).

**Diabetes**

En nuestra población, 71 pacientes (23.70%) eran diabéticos mientras que 299 (76.30%) no lo eran.

**1.2. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE DEL TRASPLANTE:  
TIPO Y EDAD.**

De nuestro grupo de pacientes 266 fueron trasplantes de donante cadáver (88%) y 24 (12%) de donante vivo.

La edad de los donantes no se distribuyó de manera normal según el test de Kolmogorov-Smirnov. La mediana de edad de nuestros donantes fue de 53 años con un RIC de 23 años. La edad mínima de un donante fue de 9 años y el máximo de 81 años.

**1.3. NÚMERO DE TRASPLANTE Y TIEMPO DESDE EL  
TRASPLANTE HASTA EL ANÁLISIS.**

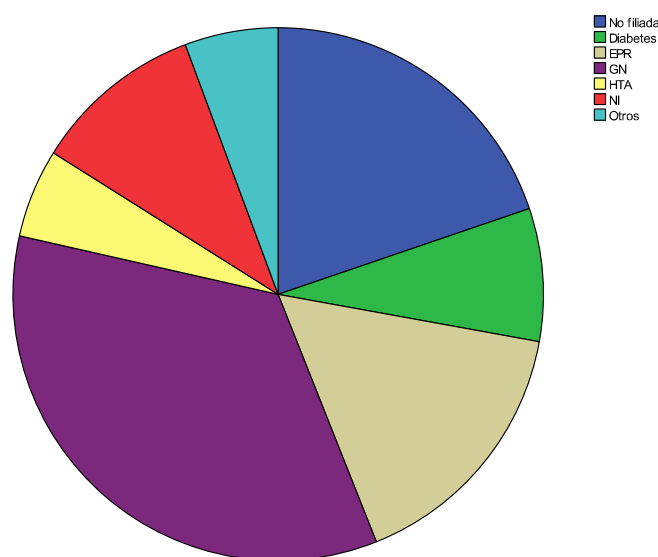
De los 300 pacientes, 268 (89%) es la 1ª vez que se trasplantan, 28 (9%) es la 2ª y 4 (2%) la 3ª vez.

El tiempo desde el trasplante hasta la determinación de las pruebas no siguió una distribución normal, así tenemos una mediana de 9 años con un RIC de 10 años. Un mínimo de tiempo desde el trasplante de 6 meses hasta 29 años.

### 1.4. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La principal causa de la ERC y por consiguiente del trasplante fue la glomerulonefritis con 103 pacientes (35%). Luego tenemos causas no filiadas en 60 pacientes (20%), enfermedad poliquística renal en 49 pacientes (16%), nefritis intersticial en 31 pacientes (10%), diabetes mellitus en 24 pacientes (8%), en 16 pacientes (5%) la causa es hipertensión y en 17 (6%) entran dentro de la categoría de otras causas [síndrome de Alport (n=8), enfermedad hereditaria de diversa índole (n=6) y tuberculosis renal (n=2)]. En la **Figura 7** se representa la etiología de la ERC.

**Figura 7.** Etiología de la enfermedad renal crónica.



EPR: enfermedad poliquística renal, GN: glomerulonefritis  
HTA: hipertensión, NI: nefritis intersticial.

### **1.5. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE INDUCCIÓN.**

De los 300 pacientes a 137 (46%) se les pautó un tratamiento de inducción. De estos a 36 (26%) se les ha tratado con timoglobulina (26%), a 91 (66%) con anti CD25 y a 10 (8%) con fármacos que ya están en desuso como OKT3.

### **1.6. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.**

#### **Al inicio del trasplante.**

El tratamiento más habitual al inicio del trasplante es la combinación de esteroides, FK y MMF. De nuestros pacientes, al 87% (n=261) se les pautó esta combinación. Al resto de pacientes [n=39 (13%)] se les trató con distintas combinaciones de inmunosupresores.

#### **Tratamiento de mantenimiento**

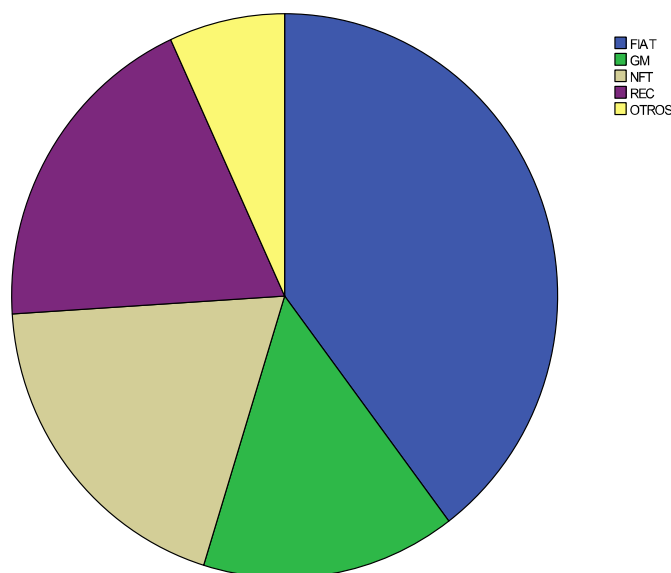
Existen numerosas combinaciones de fármacos inmunosupresores. En nuestra población el tratamiento más habitual fue esteroides más FK y MMF en 160 pacientes (53%). El resto de pacientes [n=140 (47%)] tienen distintas combinaciones de inmunosupresores: esteroides y CpA en 32 pacientes (23%), esteroides y everolimus 12 pacientes (9%) y esteroides y sirolimus 11 pacientes (8%) y otras combinaciones más. Estas combinaciones dependen de las características clínicas del paciente. Everolimus y sirolimus son inhibidores de m-TOR y se pautan cuando hay neoplasias. Algunos pacientes están en tratamiento con azatioprina que es un fármaco que se utilizaba antes de la aparición del ácido micofenólico.

### 1.7. REALIZACIÓN DE BIOPSIA.

Se ha realizado biopsia renal a 82 pacientes (27%). La media de tiempo entre el trasplante y la biopsia no siguió una distribución normal con una mediana de 20 meses, un mínimo de 6 y un máximo de 214 meses.

En 9 pacientes (11%) no se encontraron alteraciones crónicas tras la realización de la biopsia y si en 73 (89%). De los que si se encontró alteración crónica la distribución fue: lo más frecuente la fibrosis intersticial y atrofia tubular n=29 (40%), seguido de nefrotoxicidad por anticalcineurínicos n=14 (19%), recidiva de enfermedad renal n=14 (19%), glomerulopatía del trasplante n=11 (15%), y 5 pacientes (7%) se encontraron otras alteraciones (nefropatía por poliomavirus BK o pielonefritis). En la **Figura 8** Se representan las alteraciones crónicas descritas.

**Figura 8.** Alteraciones crónicas.



FIAT, fibrosis intersticial y atrofia tubular; GM, glomerulopatía del trasplante; NFT, nefrotoxicidad por anticalcineurínicos; REC, recidiva del trasplante renal.

## 1.8. TRATAMIENTO CON FÁRMACOS NEFROTÓXICOS.

De los 300 pacientes, tenemos con tratamientos con fármacos nefrotóxicos a 135 (45%).

De estos, 118 con ARA II (87%) y 17 (13%) con IECA. El resto de fármacos nefrotóxicos no se han incluido en el estudio.

## 2. VARIABLES DE LABORATORIO. ESTUDIO DESCRIPTIVO.

Los parámetros de laboratorio medidos se expresarán en unidades del sistema convencional.

### 2.1. MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL.

Según el test de Kolmogorov-Smirnov la creatinina en suero no sigue una distribución normal, por eso se presenta como mediana [RIC]. En cambio, las fórmulas para estimar el FG se distribuyen de forma normal y se presentan como media  $\pm$  SD. En la **Tabla 17** se representan los marcadores de función renal.

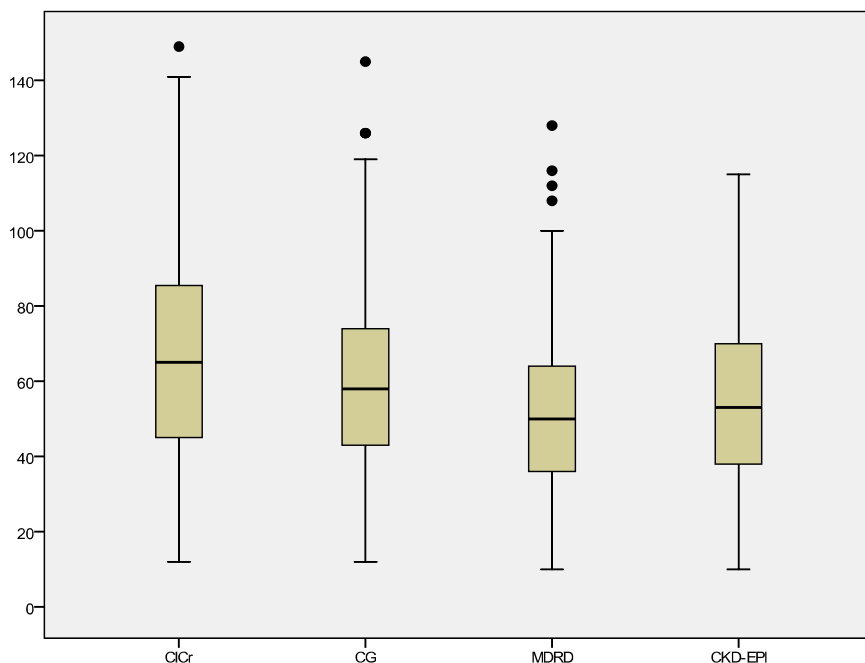
**Tabla 17.** Resultados descriptivos de los marcadores de función renal.

	Media $\pm$ SD o Mediana [RIC]
<b>Creatinina suero (mg/dL)</b>	1.3 [1.1-1.7]
<b>ClCr (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	69.72 $\pm$ 33.16
<b>CG(ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	61.16 $\pm$ 25.07
<b>MDRD (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	52.17 $\pm$ 21.04
<b>CKD-EPI(ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	55.88 $\pm$ 23.15

ClCr: aclaramiento de creatinina; CG: fórmula Cocroft-Gault; MDRD: *Modification of diet in renal disease*; CKD-EPI; *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

En la **Figura 9** se representa la distribución del FG según las distintas fórmulas.

**Figura 9.** Distribución del FG según las fórmulas de estimación del FG.



ClCr: aclaramiento de creatinina; CG: fórmula Cocroft-Gault; MDRD: *Modification of diet in renal disease*; CKD-EPI; *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

Dentro de los criterios de inclusión se reclutaron pacientes con función renal estable. Se consideraron con función renal estable cuando la diferencia en la sCr entre la medición realizada el día del estudio y la anterior más reciente, era menor de 0.4 mg/dL en números absolutos (92). Nuestra media de diferencia de sCr entre las dos mediciones fue de 0.14 mg/dL con una desviación estándar (SD) de 0.12 mg/dL.

## 2.2. MARCADORES DE DAÑO RENAL.

Los marcadores que se describen a continuación no siguieron una distribución normal según el test de Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0.001$ ). En la **Tabla 18** se describe la



mediana y [RIC] de los parámetros medidos en orina de 24h y en orina de 1ª hora de la mañana en unidades del sistema convencional.

**Tabla 18.** Resultados descriptivos de los marcadores de daño renal.

	Mediana [RIC]
<b>Alb24h (mg/24h)</b>	70.00 [20.00-218.75]
<b>ACR (mg/g)</b>	47.00 [11.00-174.00]
<b>Prot24h</b>	253.50 [160.75-512.75]
<b>PCR (mg/g)</b>	169.50 [97.25-361.25]
<b>Glucosa 24h (mg/24h)</b>	6.00 [2.00-20.25]
<b>Crea24h (mg/24h)</b>	1226.50 [972.25-1513.25]

Alb24h: excreción de albúmina en orina de 24h; ACR: cociente albúmina/creatinina en orina 1ª hora; Prot24h: excreción de proteínas en 24h; PCR; cociente proteína/creatinina en orina 1ª hora; Crea24h: excreción de creatinina en orina de 24h.

En las muestras de orina de 24h de nuestros pacientes, el mínimo de diuresis fue de 500 mL y el máximo fue de 6000 mL con una mediana de 2400 mL y un rango intercuartílico (RIC) de 1100 mL.

Los valores de referencia de la creatinina en orina de 24h son: para mujeres de 740 a 1570 mg/24h y para hombres de 1040 a 2350 mg/24h. En nuestros pacientes, para las mujeres la concentración mínima fue de 800 mg/24h y máxima de 1500 mg/24h con una mediana de 976 mg/24h y un RIC de 353 mg/24h. Para los hombres la concentración mínima fue de 1050 mg/24h, la máxima de 2300 mg/24h con una mediana de 1200 mg/24h y un RIC de 534 mg/24h.

### 2.3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES Y ALTERACIÓN EN EL SEDIMENTO.

Las variables microbiológicas son cualitativas por lo que se presentan como frecuencia y porcentaje.

**Tabla 19.** Características microbiológicas y alteración del sedimento.

		Frecuencia (%)
<b>Urocultivo</b>		
	No solicitado	10 (4)
	Negativo	212 (71)
	Positivo	56 (17)
	Contaminado	22 (8)
<b>Alteraciones sedimento</b>		78 (26)
	Hematuria	26 (33)
	Leucocituria	31 (40)
	Hematuria+leucocituria	21 (27)

De los 300 pacientes 78 (26%) presentaban alteraciones en el sedimento. No se han medido alteraciones como presencia de células renales, tubulares, cilindros, cristales, etc.

En el momento del análisis presentaban otras infecciones 38 pacientes (13%): 25 infección por CMV (66%), 5 por virus BK (13%), 6 hepatitis C (16%) y 2 otras infecciones (5%).

### **3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN EXCRECIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA DE 24H.**

En la **Tabla 20** los pacientes se dividieron en 3 grupos según la excreción de albúmina en 24h basándonos en la guía KDIGO 2012 (5): normal <30 mg/24h, microalbuminuria (30-300 mg/24h) y macroalbuminuria >300 mg/24h.

Las variables en la que se encuentra diferencia significativa entre los tres grupos ( $p<0.05$ ) se dejan en sombreado.

**Tabla 20.** Características de los pacientes según excreción de albúmina.

Excreción albúmina 24h (mg/24h)				
Características	<30	30-300	>300	P
No. de participantes (%)	102 (34)	133 (44)	65 (22)	
Edad (años)	52±12	56±14	58±14	0.018
Sexo (%)				0.070
Hombre	52 (51)	87 (65)	41 (63)	
Mujer	50 (42)	46 (38)	24 (20)	
Índice masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27 [24-30]	27 [24-31]	27 [24-31]	0.596
Presión arterial media (mmHg)	96 [86-100]	96 [92-100]	96 [92-100]	0.140
Edad donante (años)	43±16	51±17	52±17	<0.001
Donante cadáver (%)	89 (87)	120 (90)	57 (88)	0.842
Enfermedad renal de base (%)				0.306
No filiada	23 (23)	22 (17)	14 (22)	
Diabetes	3 (3)	13 (10)	8 (12)	
Enfermedad poliquística renal	18 (18)	18 (14)	12 (19)	
Glomerulonefritis	37 (36)	48 (36)	18 (28)	
Hipertensión	2 (2)	10 (8)	4 (6)	
Nefritis intersticial	12 (12)	14 (11)	5 (8)	
Otras	6 (6)	8 (6)	3 (5)	
Tratamiento con fármacos nefrotóxicos (%)				0.013
IECA / ARA II	30 (22)	58 (43)	47 (35)	
Terapia IMS (esteroides+FK+MMF) (%)				
	45 (28)	79 (49)	36 (23)	0.013

IECA, inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; ARA II, antagonistas del receptor de angiotensina II; IMS, inmunosupresora; FK, tacrolimus; MMF, ácido micofenólico. Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartiles], en forma de media ± desviación estándar, o como número (porcentaje).

#### 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN EXCRECIÓN DE PROTEÍNAS EN ORINA DE 24H.

Los pacientes se dividieron en tres grupos excreción: normal <150 mg/24h, moderada 150-500 mg/24h y severa >500 mg/24h.

**Tabla 21.** Características de los pacientes según excreción de proteínas.

Excreción proteínas 24h (mg/24h)				
Características	< 150	150-500	> 500	P
No. de participantes (%)	70 (23)	153 (51)	77 (26)	
Edad (años)	52±13	54±13	59±14	0.011
Sexo (%)				0.421
Hombre	38 (54)	92 (60)	50 (65)	
Mujer	32 (27)	61 (51)	27 (22)	
Índice masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26[21-31]	27[20-34]	28[19-37]	0.116
Presión arterial media (mmHg)	96[82-110]	96[86-106]	96[92-100]	0.052
Edad donante (años)	44±17	48±17	53±16	0.010
Donante cadáver (%)	65 (93)	134 (88)	67 (87)	0.567
Enfermedad renal de base (%)				0.333
No filiada	11 (16)	32 (21)	16 (21)	
Diabetes	3 (4)	10 (7)	11 (15)	
Enfermedad poliquística renal	14 (20)	20 (13)	14 (18)	
Glomerulonefritis	28 (40)	56 (37)	19 (25)	
Hipertensión	2 (3)	9 (6)	5 (7)	
Nefritis intersticial	7 (10)	16 (10)	8 (10)	
Otras	5 (7)	9 (6)	3 (4)	
Tratamiento con fármacos nefrotóxicos (%)				0.002
IECA / ARA II	18 (13)	66 (49)	51 (38)	
Terapia IMS (esteroides+FK+MMF) (%)				0.125
	30 (19)	86 (54)	44 (27)	

IECA, inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; ARA II, antagonistas del receptor de angiotensina II; IMS, inmunosupresora; FK, tacrolimus; MMF, ácido micofenólico. Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartiles], en forma de media ± desviación estándar, o como número (porcentaje).

## 5. ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE EL ACLARAMIENTO DE CREATINA (CICr) Y LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR (FG).

Se consideró “*gold estándar*” al CICr y se aplica el método de Bland y Altman para evaluar la concordancia entre dos variables cuantitativas: el CICr con CG, MDRD y CKD-EPI.

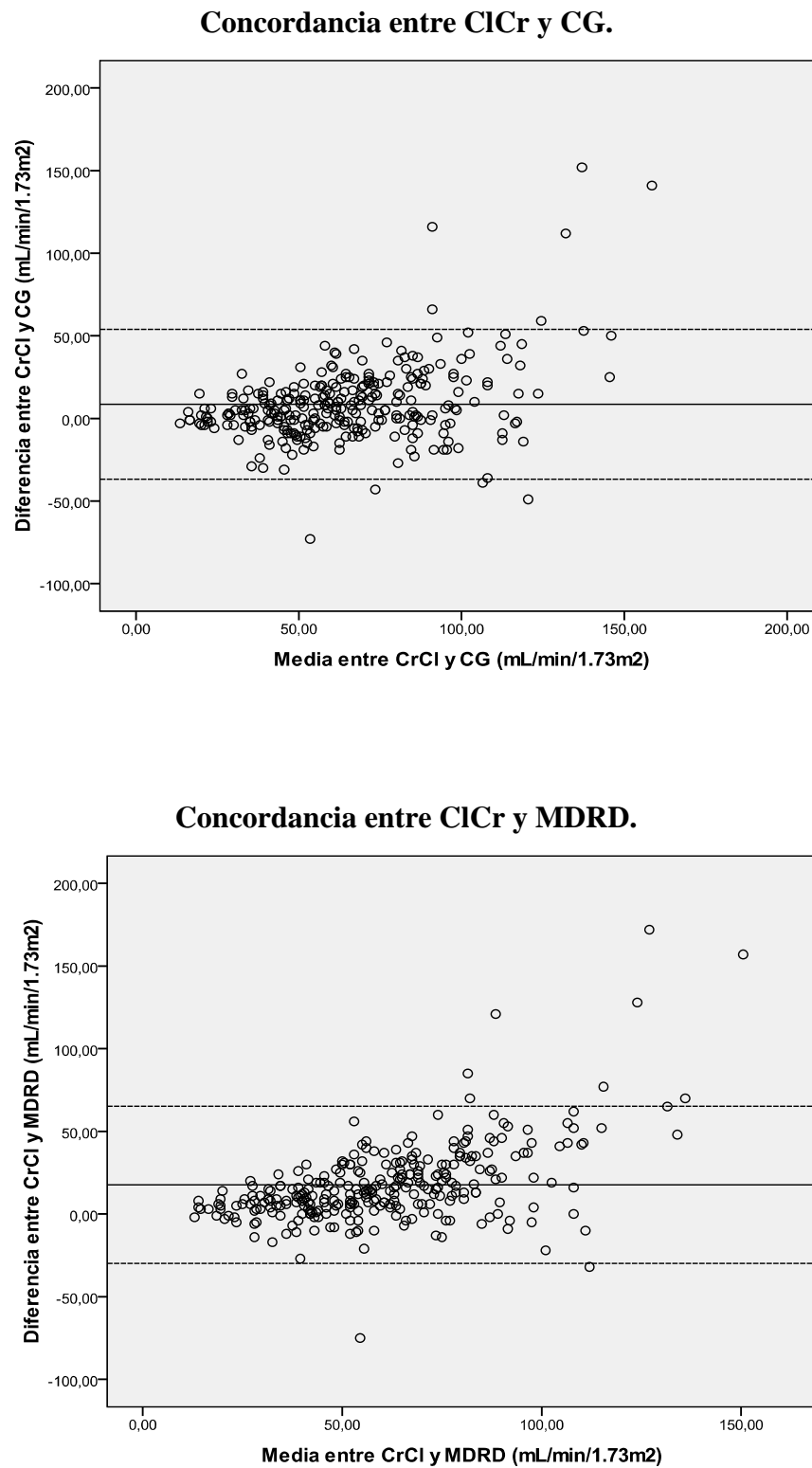
En la **Tabla 22** se representa la media de las diferencias entre el CICr y las fórmulas de estimación del FG (CG, MDRD y CKD-EPI), la SD de esta diferencia y el 95% IC de esta diferencia que es lo que se denomina límites de concordancia.

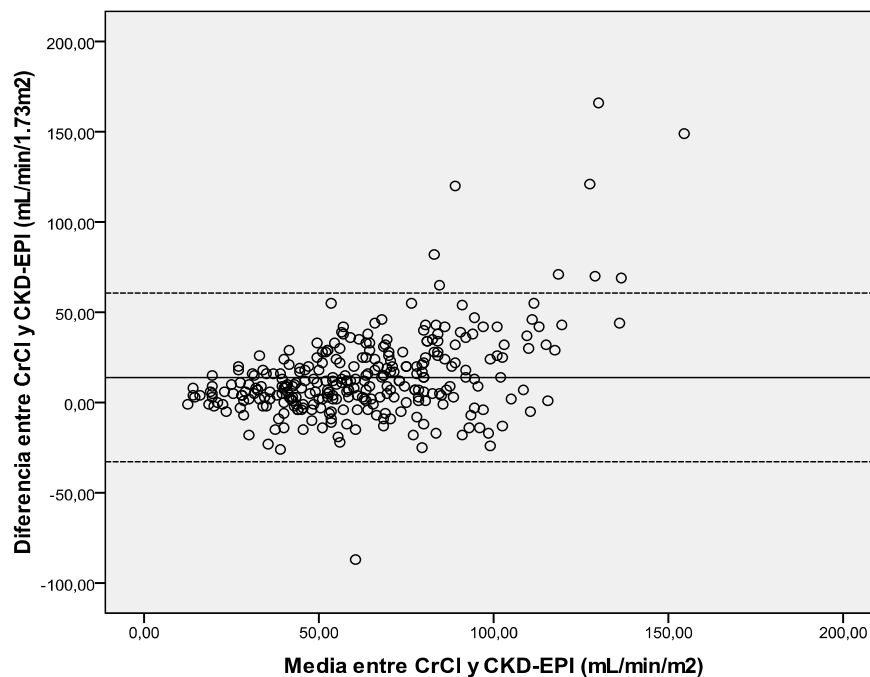
**Tabla 22.** Media de las diferencias entre el CICr y CG, MDRD y CKD-EPI.

	Media (mL/min/m <sup>2</sup> )	SD (mL/min/m <sup>2</sup> )	95% IC (mL/min/m <sup>2</sup> )
<b>CICr-CG</b>	8.57	23.15	5.92-11.22
<b>CICr-MDRD</b>	17.61	24.26	14.85-20.37
<b>CICr-CKD-EPI</b>	13.92	23.87	11.20-16.64

SD, desviación estándar; IC, intervalo de confianza.

En la **Figura 10** se representan los gráficos de Bland y Altman.

**Figura 10.** Gráficos de Bland y Altman para las tres fórmulas de estimación del FG.

**Concordancia entre ClCr y CKD-EPI.**

En las gráficas se representa la media (línea continua) y  $\pm 1.96$  SD (líneas de puntos). Se observa que hasta 60 mL/min hay acuerdo en el FG para las tres fórmulas porque el grado de dispersión es uniforme y no hay prácticamente puntos que se salgan de 1.96 SD, pero a partir de 60 mL/min o 90 mL/min parece que el acuerdo es menos aceptable puesto que hay más puntos fuera de 1.96 SD.

La tendencia de puntos en las tres gráficas es hacia arriba por lo que para valores más bajos de FG por cualquiera de las fórmulas, se obtienen valores más altos de ClCr.



## 6. ESTUDIO DE CONCORDANCIA PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ERC CON LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR (FG).

En la **Tabla 23** se muestran los resultados para clasificar la ERC según las formulas de estimación del FG. Se calcula la concordancia en la clasificación según el índice kappa de Cohen: CG vs. ClCr, MDRD vs. ClCr y CKD-EPI vs. ClCr. El resultado del índice kappa de Cohen fue 0.35, 0.21 y 0.27 respectivamente.

Dada esta baja concordancia se realizó el mismo estudio pero agrupando las categorías de ERC: G1 y G2 ( $\geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>), y G3a, G3b y G4 ( $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) obteniendo mejores resultados en la clasificación de la ERC. Obtuvimos para CG, MDRD y CKD-EPI respectivamente: 0.60, 0.44 y 0.54 (concordancia moderada). El grupo G5 se excluyó del estudio por incluir pocos pacientes que podrían desviar los resultados.

**Tabla 23.** Número de pacientes incluidos en las categorías especificadas por las guías KDIGO de 2012, de acuerdo con la estimación del FG con: ClCr, CG, MDRD y CKD-EPI.

	Categorías de ERC						Total
	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5	
<b>ClCr clasificación</b>	67	112	50	47	23	1	300
<b>CG clasificación</b>	47	98	78	51	24	2	300
<b>MDRD clasificación</b>	14	86	83	76	35	5	300
<b>CKD-EPI clasificación</b>	28	97	73	59	37	6	300

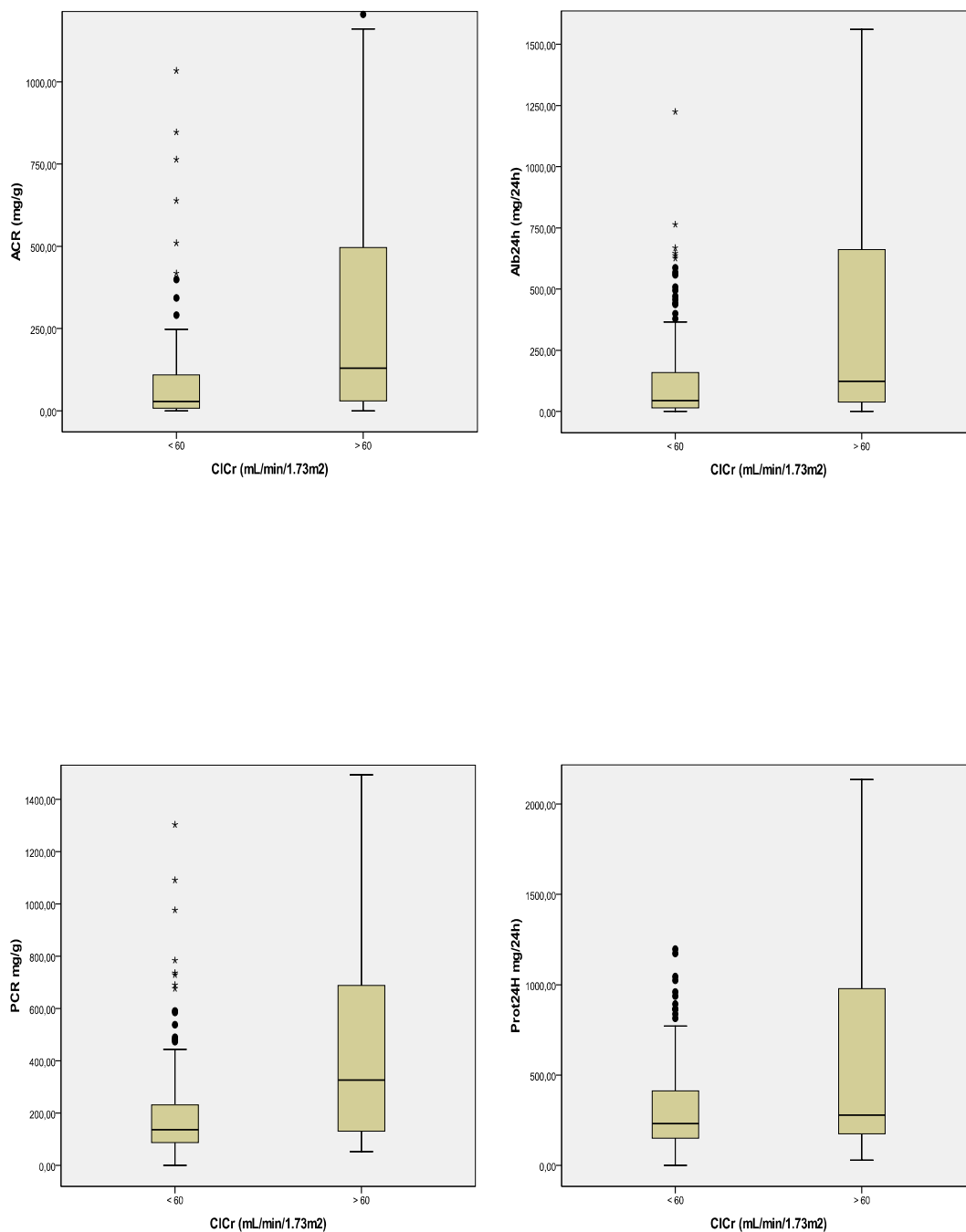
## 7. RELACIÓN ENTRE EL ClCr Y LA EXCRECIÓN DE PROTEÍNAS.

El marcador de función renal que se consideró como “*Gold estándar*” es el ClCr. Se estratificó en dos grupos ( $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  y  $>60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) y se estudiaron si había diferencias en ACR, Alb24h, PCR y Prot24h. Para ello se aplicó el test de U de Mann Whitney. Los resultados se presentan en la **Tabla 24** mediante la mediana y el RIC.

**Tabla 24.** Estudio comparativo según ClCr.

ClCr (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	> 60	< 60	P
<b>ACR (mg/g)</b>	28.00 [101.25]	130.00 [474.00]	<0.001
<b>Alb24h (mg/24h)</b>	45.00 [144.75]	124.00 [634.00]	<0.001
<b>PCR (mg/g)</b>	136.50 [144.25]	326.00 [592.00]	<0.001
<b>Prot24h (mg/24h)</b>	231.50 [263.75]	278.00 [808.50]	0.003

En las siguientes figuras (**Figura 11**) se representa el diagrama de cajas para las distintas variables. ClCr vs. distintas formas de medir la excreción de proteínas.

**Figura 11.** Diagrama de cajas: ClCr vs. ACR/Alb24h/PCR/Prot24h.

## 8. COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA VERSUS EXCRECIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA DE 24H: REGRESIÓN LINEAL SIMPLE.

Por ser variables no paramétricas y para asegurar una varianza constante en los rangos de medida realizamos una transformación logarítmica de ambas variables.

Primero se realizó el estudio de regresión para todos los pacientes sin clasificarlos por rangos. Se obtuvieron los siguientes resultados:  $p < 0.001$ ,  $R = 0.90$ ,  $R^2 = 0.81$ , la ordenada en el origen fue 0.99 [(95%IC (0.78-1.20))] y la pendiente 0.85 [(95%IC (0.80-0.90))]. Obtuvimos un muy buen coeficiente de correlación ( $R$ ) y de determinación ( $R^2$ ) y significación estadística por lo que la asociación entre ambas pruebas es fuerte y según esto ambas muestras son intercambiables, pero utilizando la fórmula:

$$\text{LogAlb24h} = 0.99 + 0.85 * \text{LogACR}$$

Si separamos la población en los rangos estudiados, aunque obtenemos significación estadística (existe una relación lineal), obtenemos coeficientes de correlación más débiles.

En la **Tabla 25** se presentan los resultados de la ordenada en el origen y pendiente ambos con el 95% IC para los tres rangos Alb24h estudiados.

**Tabla 25.** Análisis de regresión lineal para la albúmina en orina.

Rango (mg/24h)	< 30	30-300	> 300
<b>P</b>	<0.001	<0.001	<0.001
<b>R</b>	0.470	0.660	0.720
<b>R<sup>2</sup></b>	0.221	0.436	0.518
<b>Ordenada</b>	1.61	2.81	3.77
<b>95% IC</b>	1.26-1.96	2.46-3.16	3.03-4.51
<b>Pendiente</b>	0.38	0.42	0.48
<b>95% IC</b>	0.22-0.53	0.33-0.50	0.36-0.59

IC, intervalo de confianza.

R indica que hay asociación entre ambas muestras. La correlación entre ambas es buena siendo mejor cuanto mayor es la excreción de albúmina en orina de 24h.

Con el estudio de la regresión pretendemos averiguar en qué medida ACR puede estar explicada por Alb24h y predecir Alb24h a partir de ACR. En todos los casos  $p < 0.001$  por lo que ambas variables están linealmente relacionadas.

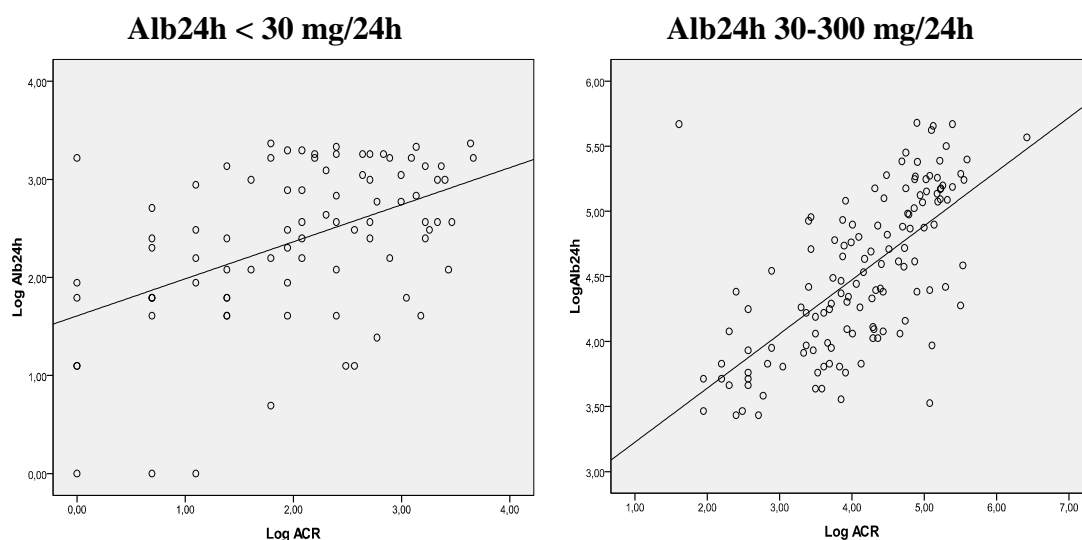
Se observó que a medida que aumenta la Alb24h aumenta también ACR.  $R^2$  expresa la proporción de varianza de ACR que está explicada por Alb24h. En nuestro caso, para Alb24h <30 mg/24h, el 22.10% de la variación en ACR se debe a Alb24h (0 sería cuando las variables son independientes y 1 cuando entre ellas existe una relación perfecta).

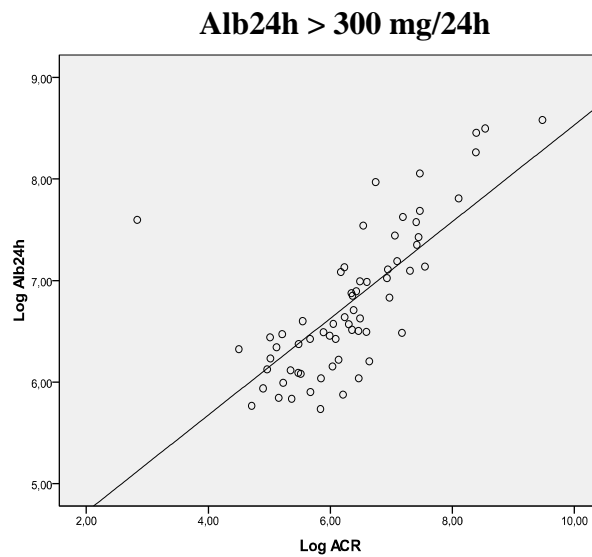
Para el rango de 30 a 300 mg/24h y >300 mg/24h el coeficiente de correlación es mejor. En el caso del rango de 30 a 300 mg/24h el 43.6% de la variación en ACR es explicada por Alb24h y para rangos >300 mg/24h es explicado el 51.8%.

Si no se estratifica por grupos el 81% de la variación en ACR es explicada por Alb24h, es decir que la relación es muy buena. Al realizar el análisis por grupos perdemos esta relación dado que trabajamos con grupos más pequeños.

En la **Figura 12** se representa el logaritmo de la excreción de albúmina en orina de 24h con respecto al logaritmo ACR en los tres rangos estudiados.

**Figura 12.** Dispersión de la excreción de albúmina en orina de 24h con respecto a ACR para los 3 rangos estudiados.





Alb24h: excreción de albúmina en orina de 24h;  
ACR: cociente albúmina/creatinina en orina 1ª hora de la mañana.

Para los tres rangos estudiados, la estimación de la constante y su IC es diferente de 0 (su IC 95% no contiene el 0), de manera que los dos métodos presentan diferencias de tipo constante. En los tres rangos la estimación de la pendiente indica que es diferente de 1 (su IC 95% no contiene el 1) de manera que los dos métodos presentan diferencias de tipo proporcional.

## 9. ANÁLISIS CURVA ROC (*RECEIVING OPERATOR CHARACTERISTIC*) ENTRE COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA VERSUS EXCRECIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA DE 24H.

Para analizar la capacidad de ACR para predecir la excreción de Alb24h se procedió a calcular la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte utilizando las curvas ROC. Se estudiaron para nuestra población los puntos de corte críticos (30, 300 y 700 mg/24h) para considerar excreción de albúmina normal (<30 mg/24h), aumento moderado (30-300 mg/24h) o aumento grave (>300 mg/24h). En el caso de aumento grave que abarca un rango muy amplio, hemos considerado como punto de corte 700 mg/24h (83).

Para los tres puntos de corte se calculó el área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza al 95%, el punto de corte (*cut-off*) óptimo con su sensibilidad, especificidad, *likelihood ratio* (razón de verosimilitud positivo, LR+) *likelihood ratio*, (razón de verosimilitud negativo, LR-) valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Obtenemos un buen AUC para los puntos de corte analizados (próximo a 1), esto nos marca la exactitud diagnóstica de la prueba y la capacidad discriminativa entre sujetos sanos y enfermos.

Esto está representado en la **Tabla 26**. Análisis de la curva ROC.



**Tabla 26.** Análisis de la curva ROC de albúmina.

<i>Cut-off</i> Alb24h (mg/24h)	ACR AUC (95% IC)	<i>cut-off</i> ACR (mg/g)	S (%)	E (%)	LR+	LR-	VPP	VPN
<b>30</b>	0.957 (0.938-0.977)	25.00	88.38	87.25	6.93	0.13	93.09	79.46
		<b>27.00</b>	<b>88.38</b>	<b>92.16</b>	<b>11.27</b>	<b>0.13</b>	<b>95.63</b>	<b>80.34</b>
		29.00	87.37	94.12	14.85	0.13	96.65	79.34
<b>300</b>	0.968 (0.947-0.990)	214.00	81.54	96.60	23.95	0.19	86.89	94.98
		219.00	80.00	96.60	23.50	0.21	86.67	94.58
		<b>238.00</b>	<b>80.00</b>	<b>97.45</b>	<b>31.33</b>	<b>0.21</b>	<b>89.66</b>	<b>94.63</b>
		289.00	73.85	99.57	173.5	0.26	97.96	93.23
<b>700</b>	0.971 (0.00-1.00)	479.00	91.18	96.99	30.32	0.09	79.49	98.85
		<b>508.00</b>	<b>88.24</b>	<b>97.37</b>	<b>33.53</b>	<b>0.12</b>	<b>81.08</b>	<b>98.49</b>

*Cut-off*, punto de corte; ACR, cociente albúmina/creatinina; IC, intervalo de confianza; Alb24h, excreción de albúmina en 24h; S, sensibilidad; E, especificidad; LR+, *likelihood ratio* positivo; LR-, *likelihood ratio* negativo; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

Para un punto de corte de 30 mg/24h de excreción de albúmina, el valor de ACR en orina de 1ª hora de la mañana que presentó mejor balance entre sensibilidad (88.38%), especificidad (92.16%), LR+ (11.27%), LR- (0.13%), VPP (95.63%) y VPN (80.34%) fue de 27.00 mg/g. Esto quiere decir que con una probabilidad del 88.38% que los pacientes con un ACR por encima de 27.00 mg/g tendrán una excreción de albúmina anormal (>30 mg/24h) y con una probabilidad del 92.16% de que un valor <27.00 mg/g excluya realmente una excreción de albúmina anormal.

Un paciente con un resultado positivo (ACR >27 mg/g) tiene un 11.27% (LR positivo) de probabilidad de tener una excreción de albúmina normal (<30 mg/24h) y un paciente

con un resultado negativo ( $<27$  mg/g) tienen un 0.13% (LR negativo) de probabilidad de tener una excreción de albúmina anormal ( $>30$  mg/24h).

Finalmente, la probabilidad de que un paciente con un resultado positivo de ACR ( $>27$  mg/g) tenga una excreción de albúmina  $>30$  mg/24h es de 95.63% (VPP) y tenemos un 80.34% (VPN) de probabilidad que un resultado negativo de ACR ( $<27$  mg/g) corresponda a una excreción de albúmina normal ( $<30$  mg/24h).

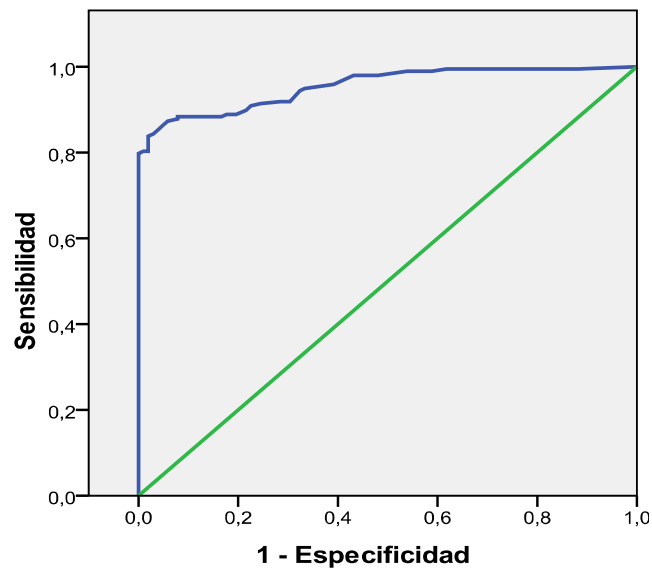
Para un punto de corte de 300 mg/24h de excreción de albúmina, el valor de ACR en orina de 1ª hora de la mañana que presentó mejor balance entre sensibilidad (80.00%), especificidad (97.45%), LR+ (31.33%), LR- (0.21%), VPP (89.66%) y VPN (94.63%) fue de 238.00 mg/g.

Se ha calculado también un punto de corte óptimo para una excreción de albúmina de 700 mg/24h. El valor de ACR que mejor balancea los resultados de las pruebas diagnósticas es 508.00 mg/g con una sensibilidad de (88.24%), especificidad (97.37%), LR+ (33.53%), LR- (0.12%), VPP (81.08%) y VPN (98.48%). Consideramos que este punto de corte no es útil puesto que no nos va a permitir una mejor clasificación de los pacientes.

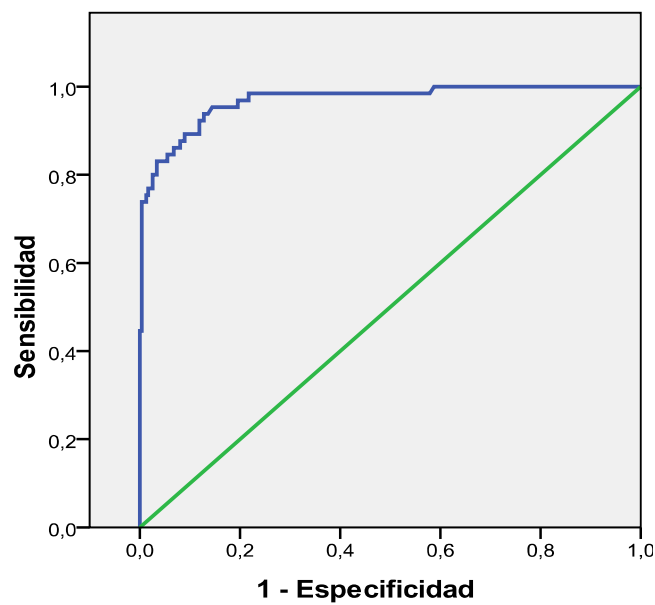
En la **Figura 13** se representan las curvas ROC con los tres puntos de corte.

**Figura 13.** Curvas ROC con los tres puntos de corte.

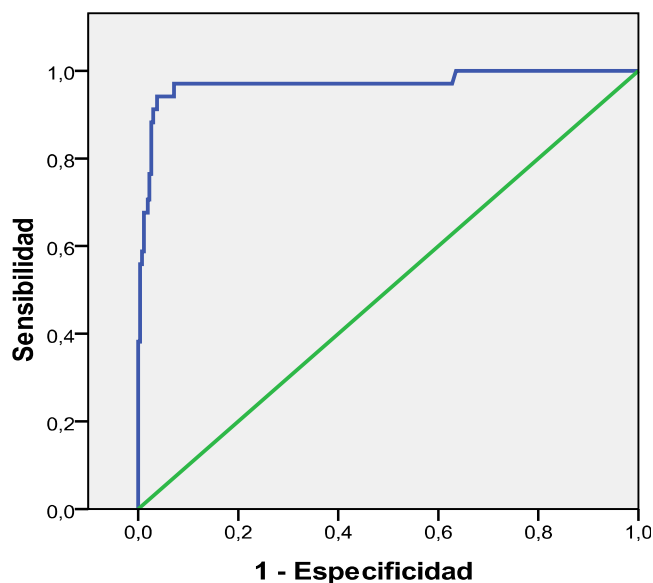
Curva ROC punto de corte de Alb24h de 30 mg/24h. AUC=0.955.



Curva ROC punto de corte de Alb24h de 300 mg/24h. AUC=0.969.



Curva ROC punto de corte de Alb24h de 700 mg/24h. AUC=0.970.



## 10. COCIENTE PROTEÍNA/CREATININA VERSUS EXCRECIÓN DE PROTEÍNAS EN ORINA DE 24H: REGRESIÓN LINEAL SIMPLE.

Por ser variables no paramétricas y para asegurar una varianza constante en los rangos de medida realizamos una transformación logarítmica de ambas variables.

Primero se realizó el estudio de regresión para todos los pacientes sin clasificarlos por rangos. Se obtuvieron los siguientes resultados:  $p < 0.001$ ,  $R = 0.832$ ,  $R^2 = 0.692$ , la ordenada en el origen fue 1.57 [95%IC (1.25-1.90)] y la pendiente 0.78 [95%IC (0.72-0.84)]. Obtuvimos un buen coeficiente de correlación ( $R$ ) y de determinación ( $R^2$ ) y significación estadística, por lo que la asociación entre ambas pruebas es fuerte y según esto ambas muestras son intercambiables, pero con la siguiente ecuación:

$$\text{LogProt24h} = 1.57 + 0.78 * \text{LogPCR}$$

Si separamos la población en los rangos estudiados, aunque obtenemos significación estadística (existe una relación lineal) para el rango de 150 a 500 mg/24h y >500 mg/24h, los coeficientes de correlación más débiles que para la albúmina. No obtenemos significación estadística para una excreción de proteínas <150 mg/24h.

En la **Tabla 27** se presentan los resultados de la ordenada en el origen y pendiente ambos con el 95% IC para los tres rangos Prot24h estudiados.

**Tabla 27.** Análisis de regresión lineal para las proteínas en orina.

Rango (mg/24h)	< 150	150-500	> 500
<b>P</b>	0.184	< 0.001	< 0.001
<b>R</b>	0.164	0.357	0.796
<b>R<sup>2</sup></b>	0.027	0.128	0.633
<b>Ordenada</b>	4.12	4.53	3.25
<b>95% IC</b>	3.30-4.94	4.10-4.96	2.58-3.92
<b>Pendiente</b>	0.12	0.20	0.57
<b>95% IC</b>	-0.06-0.30	0.12-0.28	0.47-0.67

IC, intervalo de confianza.

R indica que hay asociación entre ambas muestras. La correlación entre ambas muestras es buena siendo mejor cuanto mayor es la excreción de proteínas en orina de 24h.

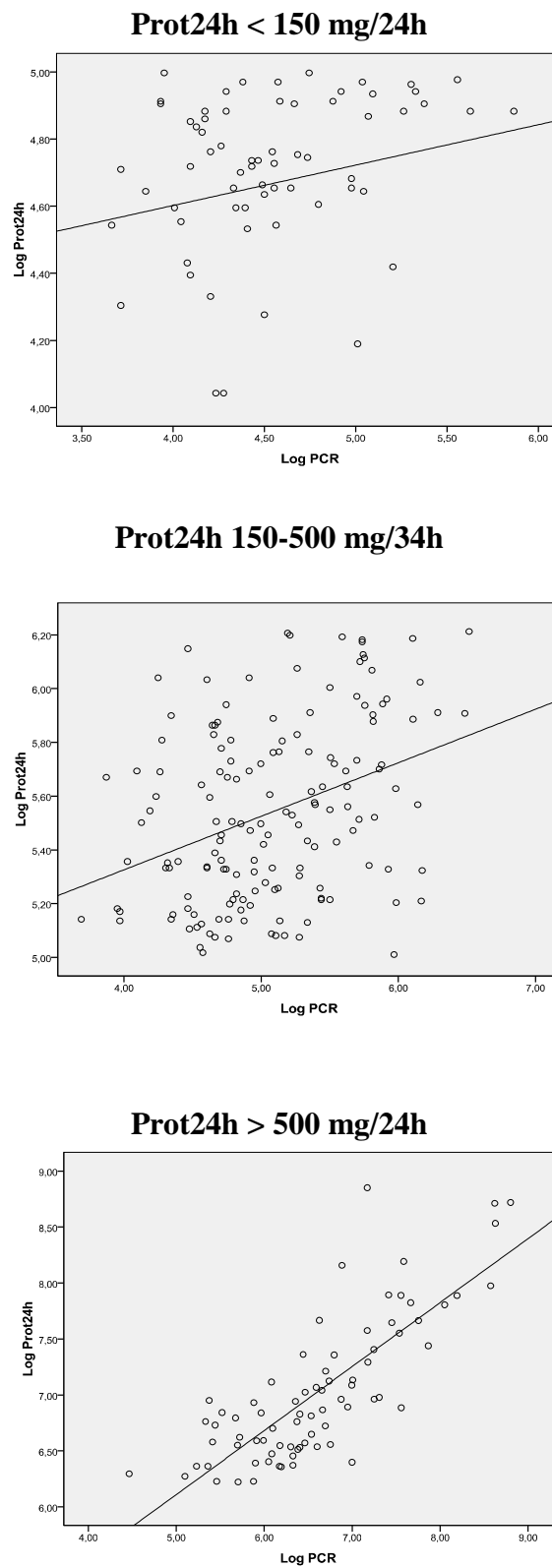
Con el estudio de regresión pretendemos conocer en qué medida PCR puede estar explicada por Prot24h y predecir Prot24h a partir de PCR. En el rango de 150-500 mg/24h y  $>500$  mg/24h  $p < 0.001$  por lo que ambas variables están linealmente relacionadas, pero para una proteinuria en orina de 24h  $<150$  mg/24h  $p > 0.05$  por lo que en este caso no hay una asociación lineal.

Se observó que a medida que aumenta la Prot24h aumenta también PCR.  $R^2$  expresa la proporción de varianza de PCR que está explicada por Prot24h.

Para el rango de Prot24h  $<150$  mg/24h los resultados no se pueden intercambiar. Para el rango de 150 a 500 mg/24h el coeficiente de correlación es bajo, por lo que en ambos casos los resultados podrían intercambiarse aunque con cautela. Para valores  $>500$  mg/24h el  $R^2$  es del 63.3%, por lo que el 63.3% de PCR es explicada por Prot24h. La asociación es mejor aunque clínicamente menos útil.

Para los tres rangos estudiados la estimación de la constante y su IC es diferente de 0 (su IC 95% no contiene el 0), de manera que los dos métodos presentan diferencias de tipo constante. En los tres rangos también, la estimación de la pendiente indica que es diferente de 1 (su IC 95% no contiene el 1) de manera que los dos métodos presentan diferencias de tipo proporcional.

**Figura 14.** Dispersión de la excreción de proteínas en orina de 24h con respecto a PCR para los 3 rangos estudiados.



## 11. ANÁLISIS CURVA ROC (RECEIVING OPERATOR CHARACTERISTIC) ENTRE COCIENTE PROTEÍNA/CREATININA VERSUS EXCRECIÓN DE PROTEÍNAS EN ORINA DE 24H.

Para analizar la capacidad de PCR para predecir la excreción de Prot24h se procedió a calcular la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte utilizando las curvas ROC. Dentro de los rangos estudiados para ERC, para nuestra población los puntos de corte críticos fueron 150 y 500 mg/24h, que son los recomendados por las guías clínicas (5).

Para los dos puntos de corte se calculó el AUC y su intervalo de confianza al 95% y el punto de corte (*cut-off*) óptimo con su sensibilidad, especificidad, LR+, LR-, VPP y VPN.

Obtenemos un buen AUC para los puntos de corte analizados (próximo a 1), esto nos marca la exactitud diagnóstica de la prueba y la capacidad discriminativa entre sujetos sanos y enfermos.

Esto está representado en la **Tabla 28**. Análisis de la curva ROC.



**Tabla 28.** Análisis de la curva ROC de proteínas.

<i>Cut-off</i> Prot24h (mg/24h)	PCR AUC (95% IC)	<i>cut-off</i> PCR (mg/g)	S (%)	E (%)	LR+	LR-	VPP	VPN
<b>150</b>	0.832 (0.782-0.882)	<b>87.00</b>	<b>91.30</b>	<b>50.00</b>	<b>1.83</b>	<b>0.17</b>	<b>85.71</b>	<b>63.64</b>
		100.00	86.52	64.29	2.42	0.21	88.84	59.21
		150.00	66.96	80.00	3.35	0.41	91.67	42.42
<b>500</b>	0.946 (0.918-0.974)	351.00	81.82	91.93	10.14	0.20	77.78	93.61
		<b>400.00</b>	<b>75.32</b>	<b>95.96</b>	<b>18.66</b>	<b>0.26</b>	<b>86.57</b>	<b>91.85</b>
		490.00	66.23	98.65	49.23	0.34	94.44	89.43

*Cut-off*, punto de corte; PCR, cociente proteína/creatinina; IC, intervalo de confianza; Prot24h, excreción de proteínas en 24h; S, sensibilidad; E, especificidad; LR+, *likelihood ratio* positivo; LR-, *likelihood ratio* negativo; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

Para un punto de corte de 150 mg/24h de excreción de proteínas, el valor de PCR en orina de 1ª hora de la mañana que presentó mejor balance entre sensibilidad (91.30%), especificidad (50.00%), LR+ (1.83%), LR- (0.17%), VPP (85.71%) y VPN (63.64%) fue de 87.00 mg/g. Esto quiere decir que con una probabilidad del 91.30% que los pacientes con un PCR por encima de 87.00 mg/g tendrán una excreción de proteínas anormal (>150 mg/24h) y con una probabilidad del 50.00% de que un valor <87.00 mg/g excluya realmente una excreción de proteínas anormal.

Un paciente con un resultado positivo (PCR >87.00 mg/g) tiene un 1.83% (LR+) de probabilidad de tener una excreción de proteínas normal (<150 mg/24h) y un paciente con un resultado negativo (<87.00 mg/g) tienen un 0.17% (LR-) de probabilidad de tener una excreción de proteínas anormal (>150 mg/24h).

Finalmente, la probabilidad de que un paciente con un resultado positivo de PCR (>87 mg/g) tenga una excreción de proteínas >150 mg/24h es de 85.71% (VPP) y tenemos un

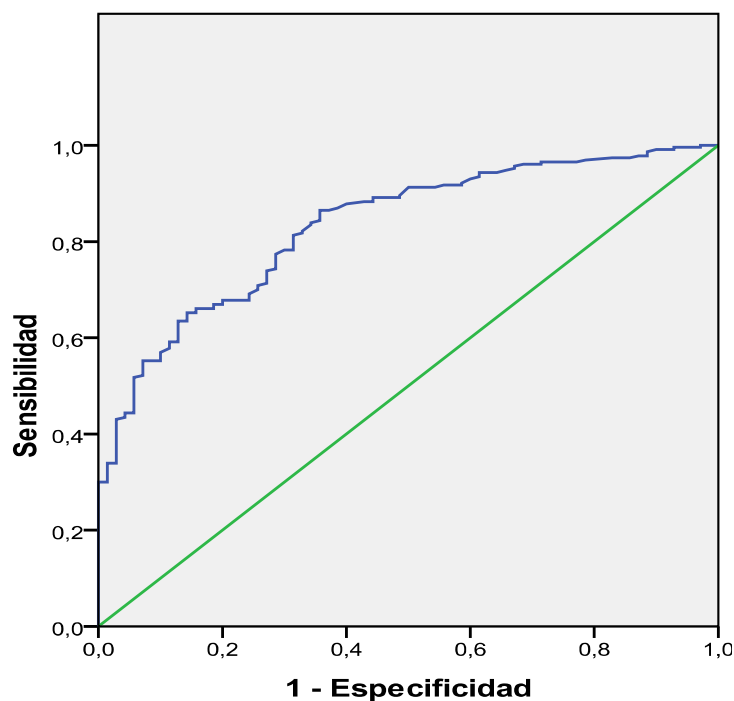
63.64% (VPN) de probabilidad que un resultado negativo de PCR ( $<87$  mg/g) corresponda a una excreción de proteínas normal ( $<150$  mg/24h).

Para un punto de corte de 500 mg/24h de excreción de proteínas, el valor de PCR en orina de 1ª hora de la mañana que presentó mejor balance entre sensibilidad (75.32%), especificidad (95.96%), LR+ (18.66%), LR- (0.26%), VPP (86.57%) y VPN (91.85%) fue de 400.00 mg/g.

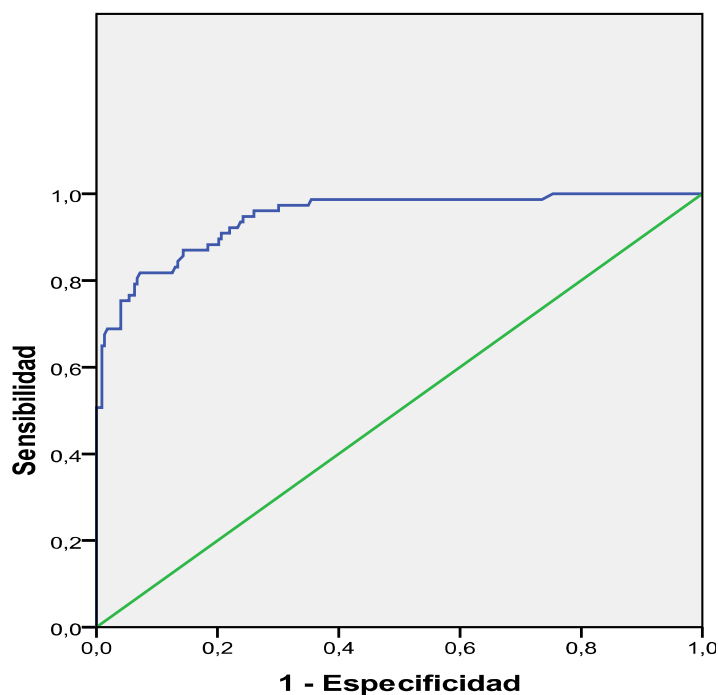
En la **Figura 15** se representan las curvas ROC con los dos puntos de corte.

**Figura 15.** Curvas ROC con los tres puntos de corte de Prot24h (150 y 500 mg/24h).

Curva ROC punto de corte de Prot24h de 150 mg/24h. AUC=0.832.

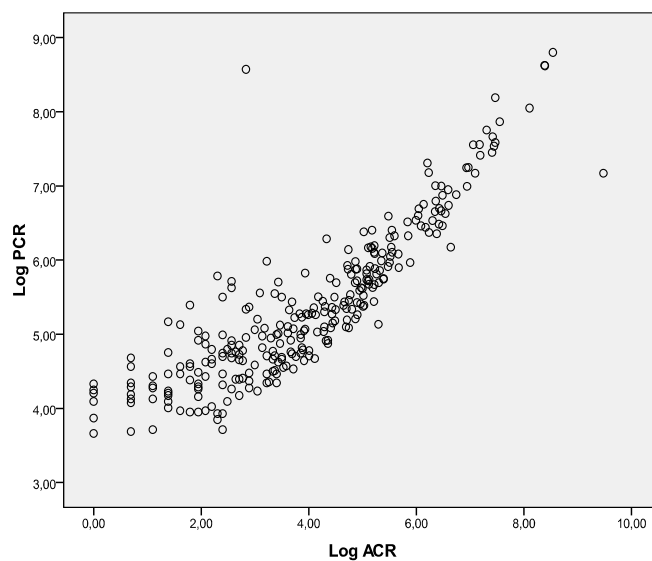


Curva ROC punto de corte de Prot24h de 500 mg/24h. AUC=0.946.

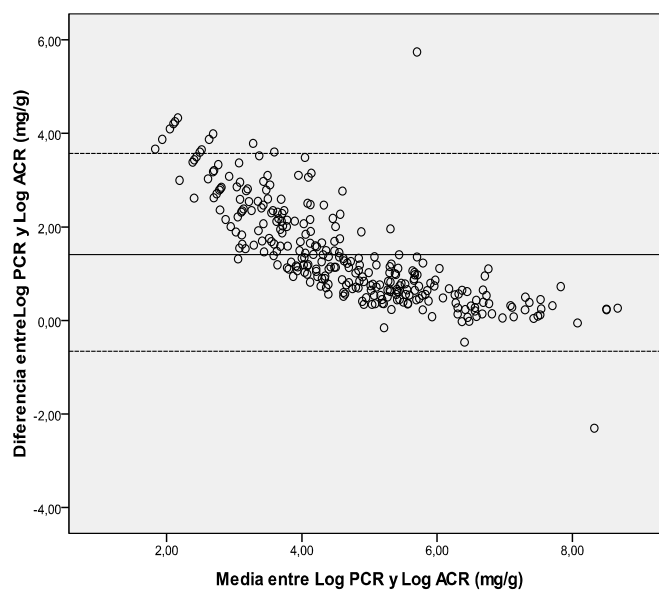


## 12. ESTUDIO DE REGRESIÓN ENTRE ACR Y PCR

Al realizar el estudio de regresión entre ambas pruebas, como cabía esperar, encontramos una asociación fuerte y significativa entre ambas ( $p < 0.001$ ) donde  $R=0.873$ ,  $R^2=0.762$ , la ordenada en el origen y su IC 95% [3.47 (3.33-3.61)] y la pendiente y su IC 95% [0.48 (0.45-0.51)]. Aquí se explica que el 76.2% de los resultados de ACR se explican por la PCR.

**Figura 16.** Gráfico de dispersión entre ACR y PCR.

Se estudió la concordancia de ambas pruebas mediante el gráfico de Bland y Altman (Figura 17)

**Figura 17.** Estudio de concordancia entre ACR y PCR.

En las gráficas se representa la media (línea continua) y  $\pm 1.96$  SD (líneas de puntos). Se observa que para valores muy bajos o muy altos no hay acuerdo entre ambas pruebas porque el grado de dispersión es mayor y hay puntos que se salen de 1.96 SD.

La tendencia de puntos en la gráfica es hacia abajo por lo que para valores más altos de ACR, se obtienen valores más bajos de PCR.

### **13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO POR GRUPOS DE PACIENTES.**

#### **13.1. ANÁLISIS SEGÚN EDAD DE LOS PACIENTES.**

Se clasifican los pacientes en dos grupos:  $\leq 55$  años ( $n = 156$ ) y  $> 55$  años ( $n = 144$ ).

#### **Estudio de concordancia en la clasificación de la ERC.**

Se calculó el índice Kappa de Cohen para ver la concordancia de las fórmulas con respecto al ClCr en la clasificación de la ERC, pero considerando FG  $< 60$  y FG  $> 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>. El índice de Kappa se representa en la **Tabla 29**.

**Tabla 29.** Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG por edad.

Años	< 55	> 55
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001
<b>Kappa CG</b>	0.65	0.53
<b>Kappa MDRD</b>	0.47	0.40
<b>Kappa CKD-EPI</b>	0.61	0.46

Para <55 años se podría utilizar indistintamente CG o CKD-EPI con un grado de concordancia bueno. Para >55 años la concordancia del ClCr con las fórmulas es peor y obtenemos un grado de concordancia moderado para CG y CKD-EPI y débil para MDRD.

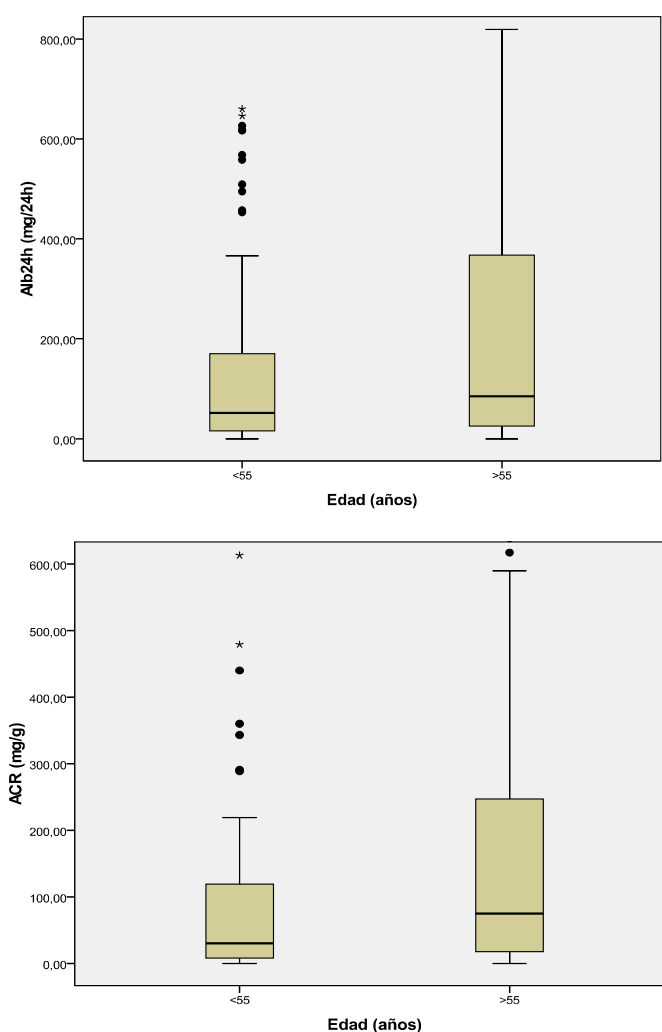
### **Estudio de Regresión en ambos grupos de edad.**

Puesto que la variable independiente (edad) se categorizó y la variable dependiente es cuantitativa (ACR o Alb24h), se aplica la U de Mann Whitney para comparar estos dos grupos independientes. En ambos casos  $p < 0.05$  por lo que hay diferencia significativa en ACR o Alb24h al comparar ambos grupos de edad.

En la **Tabla 30** se representa la mediana y RIC para ambos grupos de edad para ambas muestras.

**Tabla 30.** Mediana y RIC para ambas muestras en los dos grupos de edad.

		<55 años	≥55 años
<b>ACR (mg/g)</b>			
	<b>Mediana</b>	30.00	75.00
	<b>RIC</b>	111.00	230.00
<b>Alb24h (mg/24h)</b>			
	<b>Mediana</b>	51.50	85.00
	<b>RIC</b>	156.00	348.00

**Figura 18.** Diagrama de cajas para ambos grupos de edad en ambas muestras.

**Tabla 31.** Estudio de regresión en ambos grupos de edad.

Años	< 55	> 55
<b>P</b>	< 0.001	< 0.001
<b>R</b>	0.871	0.931
<b>R<sup>2</sup></b>	0.758	0.867
<b>Ordenada</b>	1.138	0.765
<b>95% IC</b>	0.818-1.457	0.790-1.040
<b>Pendiente</b>	0.831	0.884
<b>95% IC</b>	0.753-0.909	0.826-0.943

Obtenemos un  $R^2$  alto en ambos casos, por lo que en ambos grupos de edad hay una asociación fuerte entre ambas muestras.



### 13.2. ANÁLISIS SEGÚN SEXO.

#### Estudio de concordancia en la clasificación de la ERC.

**Tabla 32.** Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG por sexo.

Años	Hombre	Mujer
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001
<b>Kappa CG</b>	0.59	0.63
<b>Kappa MDRD</b>	0.43	0.45
<b>Kappa CKD-EPI</b>	0.52	0.59

En el caso de los hombres se puede utilizar CG o CKD-EPI con un grado de concordancia moderado. Para mujeres claramente se podría utilizar CG con un grado de concordancia bueno y como segunda opción CKD-EPI con un grado de concordancia moderado.

#### Estudio de Regresión en ambos sexos.

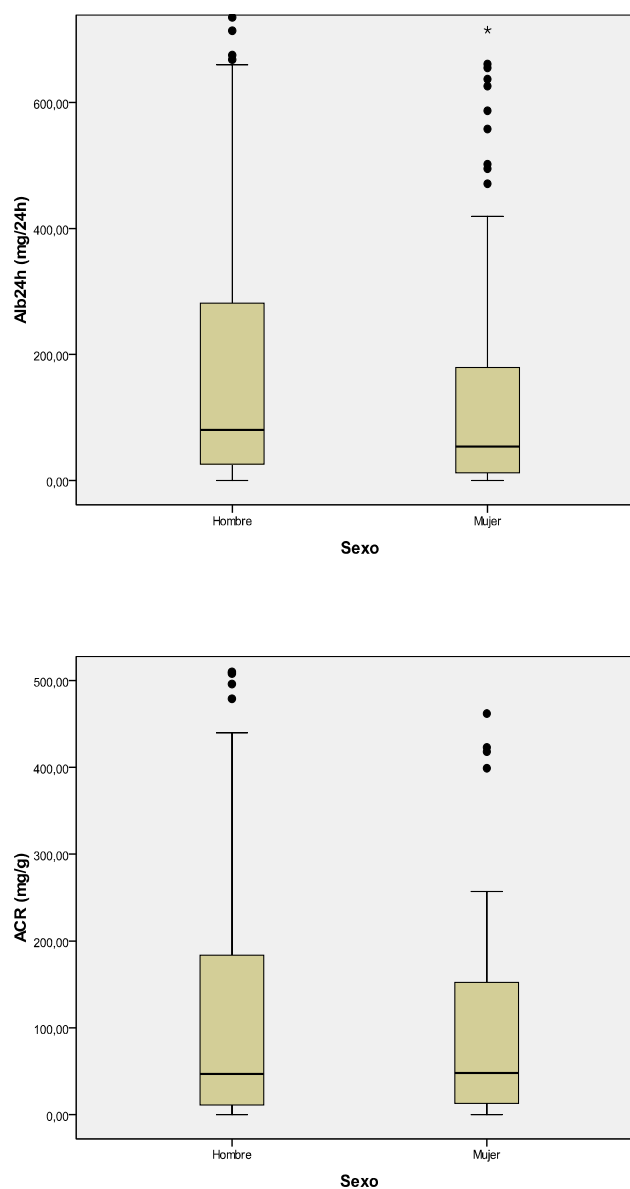
Puesto que la variable independiente es categórica y la variable dependiente es cuantitativa (ACR o Alb24h), se aplica la U de Mann Whitney para comparar estos dos grupos independientes. No encontramos diferencias entre ambos sexos para ACR ( $p = 0.887$ ) ni para Alb24h ( $p = 0.05$ ).

En la **Tabla 33** se representa la mediana y RIC para ambos sexos para ambas muestras.

**Tabla 33.** Mediana y RIC para ambas muestras en ambos sexos.

	Hombre	Mujer
<b>ACR (mg/g)</b>		
Mediana	47.00	48.00
RIC	172.75	139.75
<b>Alb24h (mg/24h)</b>		
Mediana	80.00	53.50
RIC	258.00	168.00

**Figura 19.** Diagrama de cajas en función del sexo.



### 13.3. ANÁLISIS SEGÚN ÍNDICE DE MASA CORPORAL.

#### Estudio de concordancia en la clasificación de la ERC.

**Tabla 34.** Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG según IMC.

IMC	Normal	Sobrepeso	Obesidad
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>Kappa CG</b>	-	-	0.34
<b>Kappa MDRD</b>	-	0.22	0.10
<b>Kappa CKD-EPI</b>	-	0.22	-

Cuando no aparece valor de Kappa es porque la concordancia ha sido nula entre ambas clasificaciones. Donde se calcula el valor de Kappa la concordancia es mínima por lo que no se recomendaría ninguna fórmula. Haría falta un tamaño muestral más grande para poder llegar a alguna conclusión.

#### Estudio de regresión

Para este estudio los pacientes se clasificaron en tres grupos: peso insuficiente o normal, sobrepeso y obesidad. Se aplica test de Kruskal Wallis para ver si según el IMC hay diferencias en la excreción de proteínas. Se obtuvieron para ambas muestras  $p > 0.05$  por lo que no hay diferencia significativa.

En la **Tabla 35** se representa la mediana y RIC para los tres grupos de IMC para ambas muestras.

**Tabla 35.** Mediana y RIC para ambas muestras en los tres grupos de IMC.

IMC		Normal	Sobrepeso	Obesidad
<b>ACR (mg/g)</b>				
	<b>Mediana</b>	47.50	40.50	50.00
	<b>RIC</b>	171.25	139.25	184.50
<b>Alb24h (mg/24h)</b>				
	<b>Mediana</b>	66.00	57.00	94.00
	<b>RIC</b>	262.00	173.25	277.00

### 13.4. ANÁLISIS SEGÚN PRESENCIA DE DIABETES.

#### Estudio de concordancia en la clasificación de la ERC.

Se calculó el índice Kappa de Cohen para ver la concordancia de las fórmulas con respecto al ClCr en la clasificación de la ERC, pero considerando FG <60 y FG >60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. El índice de Kappa se representa en la **Tabla 37**.

**Tabla 36.** Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG (diabetes sí o no).

Diabetes	No	Si
<b>P</b>	< 0.001	< 0.001
<b>Kappa CG</b>	0.61	0.66
<b>Kappa MDRD</b>	0.46	0.49
<b>Kappa CKD-EPI</b>	0.56	0.59

Para ambos grupos de pacientes obtenemos una buena concordancia con CG y moderada para MDRD y CKD-EPI.

**Estudio de Regresión en ambos grupos.**

Se establecieron si había diferencias en la excreción de glucosa en orina de 24h (Glu24h), ACR y Alb24h. Se aplicó U de Mann Whitney y se obtuvo para las tres variables  $P < 0.05$  considerándose que si había diferencias entre diabéticos y no diabéticos. Por ser variables no paramétricas, en la **Tabla 37** se indica la mediana y RIC.

**Tabla 37.** Mediana y RIC para ambas muestras en los dos grupos de pacientes (diabetes si/no).

Diabetes	No	Si
<b>Glu24h</b>		
Mediana	4.50	15.00
RIC	11.00	111.25
<b>ACR (mg/g)</b>		
Mediana	33.00	88.00
RIC	142.00	318.00
<b>Alb24h (mg/24h)</b>		
Mediana	58.00	122.00
RIC	174.50	432.00

**Tabla 38.** Estudio de regresión en pacientes con o sin diabetes.

Diabetes	No	Si
<b>P</b>	< 0.001	< 0.001
<b>R</b>	0.886	0.945
<b>R<sup>2</sup></b>	0.785	0.893
<b>Ordenada</b>	1.038	0.748
<b>95% IC</b>	0.787-1.289	0.374-1.123
<b>Pendiente</b>	0.840	0.898
<b>95% IC</b>	0.781-0.899	0.822-0.974

Obtenemos un  $R^2$  alto en ambos casos, por lo que en ambos grupos de pacientes hay una asociación fuerte entre ambas muestras, mayor incluso en pacientes diabéticos.

### 13.5. ANÁLISIS SEGÚN PRESIÓN ARTERIAL.

#### Estudio de concordancia en la clasificación de la ERC.

**Tabla 39.** Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG según presión arterial.

Part	Normal u optima	Normal alta	Hipertensión
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>Kappa CG</b>	0.67	0.55	0.66
<b>Kappa MDRD</b>	0.45	0.42	0.53
<b>Kappa CKD-EPI</b>	0.53	0.51	0.64

Para una Part normal u óptima la fórmula recomendada es CG con un índice de concordancia bueno, en cambio para una Part normal obtenemos un índice de concordancia moderado para CG y CKD-EPI y para pacientes con hipertensión podríamos utilizar con un índice de concordancia bueno CG o CKD-EPI.

#### Estudio de Regresión en los tres grupos de presión arterial.

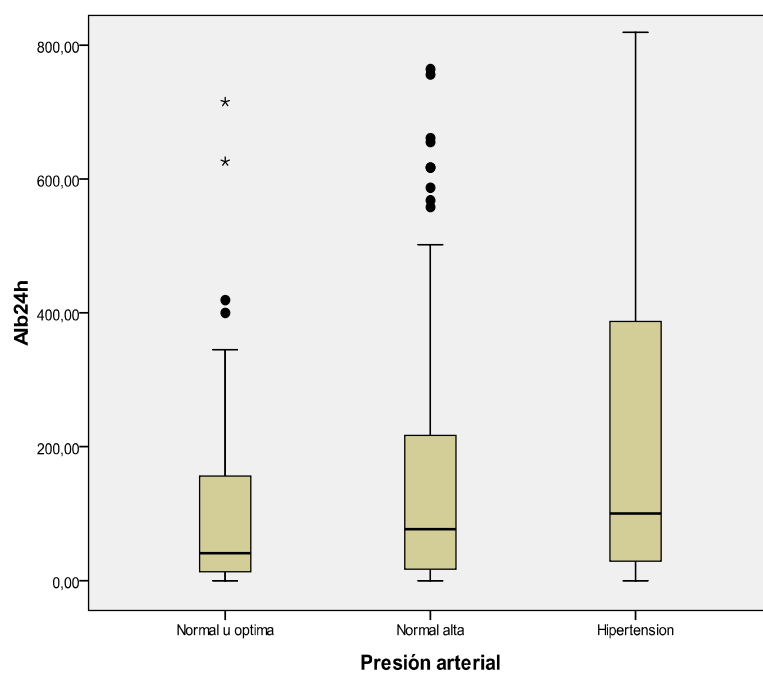
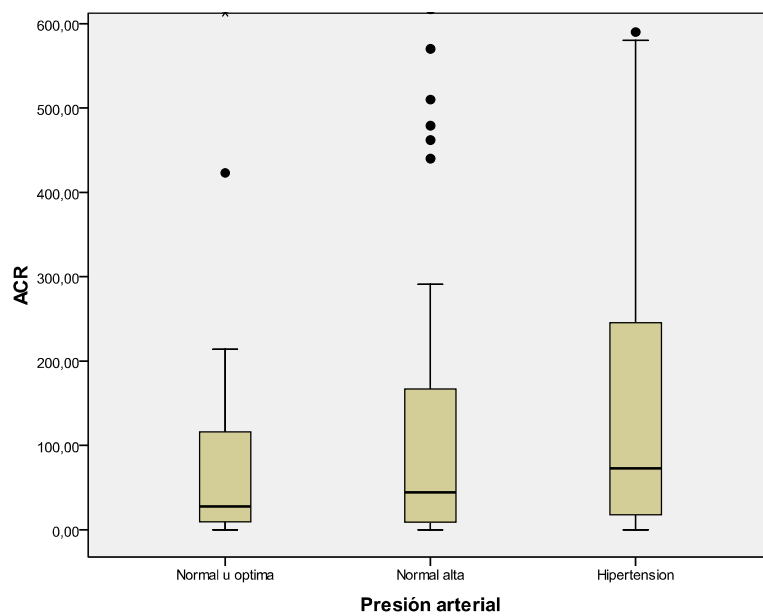
Los pacientes se clasificaron en tres grupos: presión arterial normal u óptima, normal alta e hipertensión. Se aplica test Kruskal Wallis para ver si según la presión arterial

hay diferencias en la excreción de proteínas. En ambos casos  $p < 0.05$  por lo que hay diferencia significativa en ACR o Alb24h al comparar los grupos de presión arterial. Así la presión arterial influye en la excreción de proteínas.

En la **Tabla 40** se representa la mediana y RIC para los tres grupos de presión arterial para ambas muestras.

**Tabla 40.** Mediana y RIC para ambas muestras en los tres grupos de presión arterial.

Presión Arterial		Óptima	Alta	Hipertensión
<b>ACR (mg/g)</b>				
	<b>Mediana</b>	27.50	44.50	73.00
	<b>RIC</b>	107.75	158.25	227.75
<b>Alb24h (mg/24h)</b>				
	<b>Mediana</b>	41.00	77.00	100.00
	<b>RIC</b>	145.00	215.75	373.00

**Figura 20.** Diagrama de cajas para los tres grupos de presión arterial.



**Tabla 41.** Estudio de regresión según presión arterial.

Part	Normal u optima	Normal alta	Hipertensión
<b>P</b>	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>R</b>	0.912	0.915	0.872
<b>R<sup>2</sup></b>	0.831	0.837	0.760
<b>Ordenada</b>	0.897	1.029	1.051
<b>95% IC</b>	0.537-1.256	0.719-1.339	0.592-1.509
<b>Pendiente</b>	0.847	0.847	0.845
<b>95% IC</b>	0.757-0.938	0.776-0.918	0.749-0.941

Part, presión arterial.

### 13.6. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN SI PACIENTES TIENEN O NO TRATAMIENTO CON FÁRMACOS NEFROTÓXICOS.

#### Estudio de concordancia en la clasificación de la ERC.

**Tabla 42.** Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG dependiendo si toman fármacos nefrotóxicos.

Tratamiento	No	Si
<b>P</b>	< 0.001	< 0.001
<b>Kappa CG</b>	0.68	0.59
<b>Kappa MDRD</b>	0.45	0.48
<b>Kappa CKD-EPI</b>	0.57	0.57

Estos resultados indican que para pacientes que no tienen pautados fármacos nefrotóxicos la fórmula que se obtiene una concordancia buena es CG y moderada MDRD y CKD-EPI. En el caso de pacientes con fármacos nefrotóxicos obtenemos con una concordancia moderada en las tres fórmulas.

### **Estudio de Regresión en ambos grupos dependiendo si tienen pautados fármacos nefrotóxicos.**

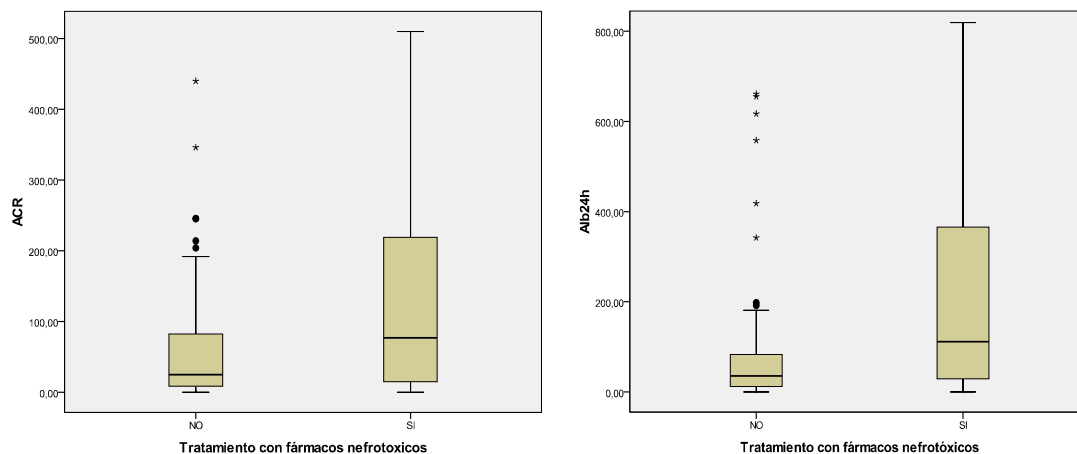
Se aplica U de Mann Whitney para ver si hay diferencias en la excreción de proteínas según si están con este tratamiento o no. Encontramos que sí hay diferencias significativas para ambas muestras ( $p < 0.001$ ). Así, el tratamiento con estos fármacos influye en la excreción de proteínas.

En la **Tabla 43** se representa la mediana y RIC para ambas muestras.

Tratamiento	NO	SI
<b>ACR (mg/g)</b>		
Mediana	25.00	77.00
RIC	76.00	204.50
<b>Alb24h (mg/24h)</b>		
Mediana	36.00	111.50
RIC	73.00	340.50

**Tabla 43.** Mediana y RIC para ambas muestras según si toman o no fármacos nefrotóxicos.

**Figura 21.** Diagrama de cajas para ambas muestras según si toman o no fármacos nefrotóxicos.



**Tabla 44.** Estudio de regresión en ambos grupos dependiendo si toman o no fármacos nefrotóxicos.

Tratamiento	No	Si
<b><i>P</i></b>	< 0.001	< 0.001
<b><i>R</i></b>	0.901	0.892
<b><i>R</i><sup>2</sup></b>	0.811	0.797
<b>Ordenada</b>	0.899	1.151
<b>95% IC</b>	0.603-1.195	0.852-1.450
<b>Pendiente</b>	0.827	0.834
<b>95% IC</b>	0.749-0.905	0.771-0.897

### 13.7. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN SI LOS PACIENTES TIENEN O NO UROCULTIVO POSITIVO.

#### Estudio de concordancia en la clasificación de la ERC.

**Tabla 45.** Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG dependiendo del resultado del urocultivo.

Urocultivo	Negativo	Positivo
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001
<b>Kappa CG</b>	0.56	0.67
<b>Kappa MDRD</b>	0.44	0.48
<b>Kappa CKD-EPI</b>	0.53	0.63

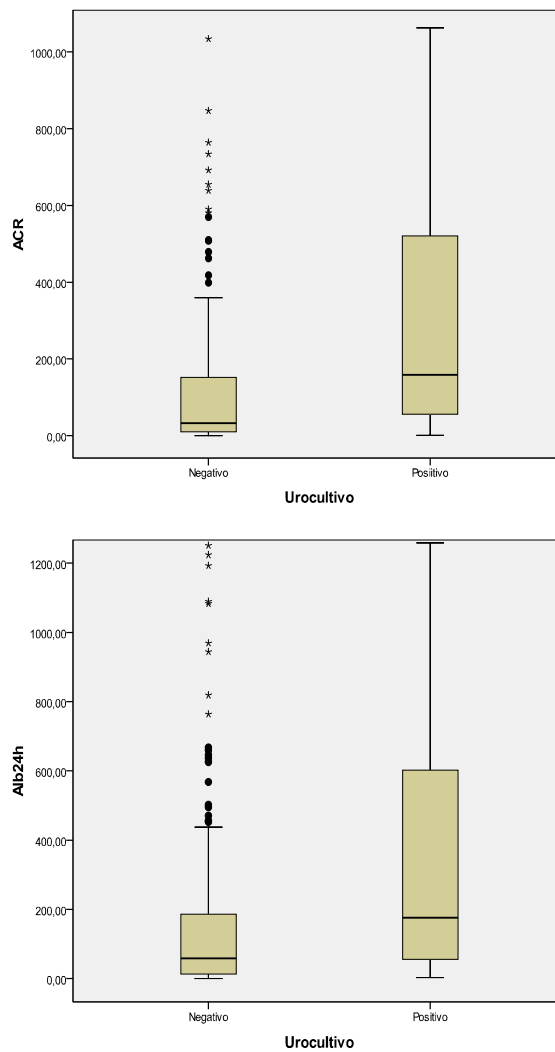
En este caso para estos pacientes con urocultivo negativo se obtiene una concordancia moderada para las tres fórmulas. En cambio si el urocultivo es positivo la concordancia es buena para CG y CKD-EPI y moderada para MDRD.

Se aplica U de Mann Whitney para ver si hay diferencias en la excreción de proteínas cuando el paciente tiene el urocultivo positivo. Encontramos que para ambas muestras hay diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) por lo que el que el urocultivo sea positivo influye en la excreción de proteínas-

En la **Tabla 46** se representa la mediana y RIC para ambas muestras.

**Tabla 46.** Mediana y RIC para ambas muestras según si el urocultivo es o no positivo.

Urocultivo	Negativo	Positivo
<b>ACR (mg/g)</b>		
Mediana	33.00	158.00
RIC	142.00	479.25
<b>Alb24h (mg/24h)</b>		
Mediana	58.50	176.50
RIC	176.00	555.00

**Figura 22.** Diagrama de cajas para ambas muestras según resultado del urocultivo.

**Estudio de Regresión en ambos grupos dependiendo si el urocultivo es positivo.**

**Tabla 47.** Estudio de regresión en ambos grupos dependiendo si el urocultivo es positivo.

Urocultivo	Negativo	Positivo
<b><i>P</i></b>	< 0.001	< 0.001
<b><i>R</i></b>	0.891	0.924
<b><i>R</i><sup>2</sup></b>	0.793	0.855
<b>Ordenada</b>	0.927	1.091
<b>95% IC</b>	0.659-1.194	0.617-1.565
<b>Pendiente</b>	0.870	0.816
<b>95% IC</b>	0.807-0.933	0.725-0.908

### 13.8. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN SI LOS PACIENTES TIENEN O NO ALTERACIÓN EN EL SEDIMENTO.

#### Estudio de concordancia en la clasificación de la ERC.

**Tabla 48.** Índice Kappa de Cohen con respecto al ClCr de las fórmulas de estimación del FG según si existe alteración en el sedimento.

Alteración del sedimento	No	Si
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001
<b>Kappa CG</b>	0.59	0.70
<b>Kappa MDRD</b>	0.46	0.45
<b>Kappa CKD-EPI</b>	0.56	0.56

En el caso que no haya alteración en el sedimento para cualquiera de las tres fórmulas la concordancia es moderada. Si hay alteración en el sedimento, obtenemos una concordancia buena para CG y moderada para MDRD y CKD-EPI.

#### Estudio de Regresión en ambos grupos dependiendo si hay alteración en el sedimento.

Se aplica U de Mann Whitney para ver si hay diferencias en la excreción de proteínas cuando el paciente tiene el alguna alteración en el sedimento. Encontramos que para

ambas muestras hay diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) por lo que si en el sedimento se ve alguna alteración esta puede influir en la excreción de proteínas.

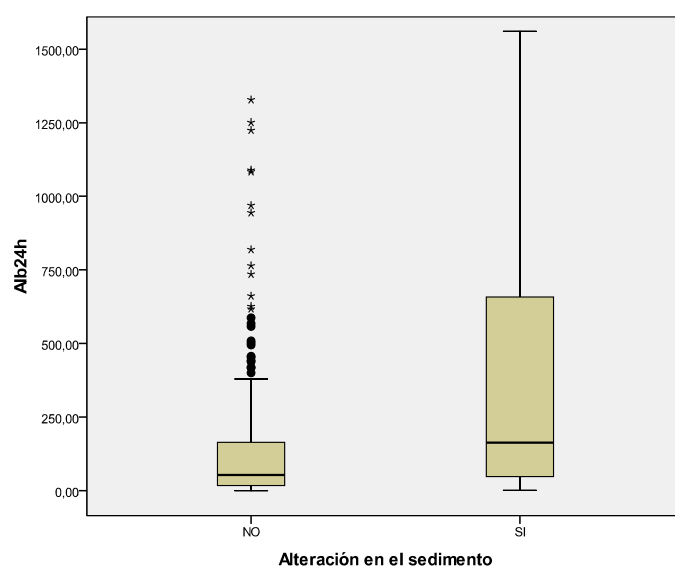
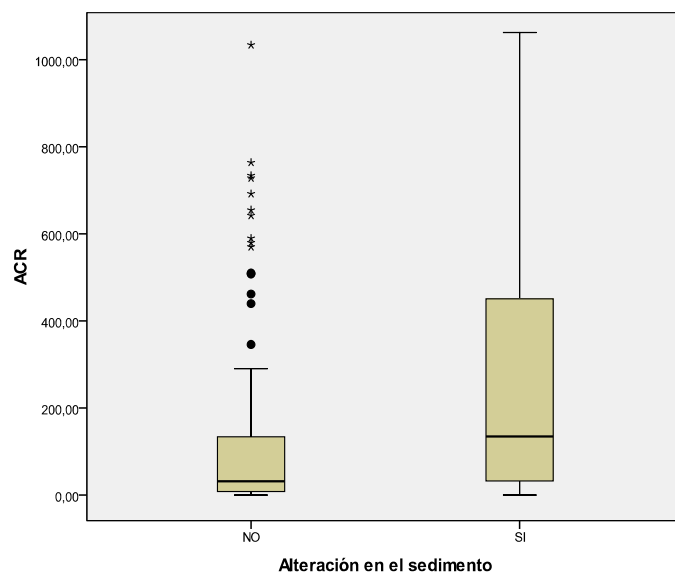
En la **Tabla 49** Se representa la mediana y RIC para ambas muestras.

**Tabla 49.** Mediana y RIC para ambas muestras según si existe alguna alteración en el sedimento.

Alteración sedimento		NO	SI
<b>ACR (mg/g)</b>			
	<b>Mediana</b>	32.00	135.00
	<b>RIC</b>	126.00	448.00
<b>Alb24h (mg/24h)</b>			
	<b>Mediana</b>	53.00	163.00
	<b>RIC</b>	149.50	614



**Figura 23.** Diagrama de cajas para ambas muestras según resultado del sedimento.



**Tabla 50.** Estudio de regresión en ambos grupos dependiendo si hay alteración en el sedimento.

Alteración	No	Si
<b><i>P</i></b>	< 0.001	< 0.001
<b>R</b>	0.889	0.939
<b>R<sup>2</sup></b>	0.791	0.882
<b>Ordenada</b>	0.974	0.953
<b>95% IC</b>	0.727-1.221	0.551-1.355
<b>Pendiente</b>	0.861	0.841
<b>95% IC</b>	0.802-0.920	0.762-0.920

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**



## 1. CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA POBLACIÓN.

El trasplante de riñón es reconocido como el mayor avance de la medicina moderna a la hora de proporcionar años de supervivencia con una elevada calidad de vida a pacientes con fallo renal irreversible (insuficiencia renal crónica terminal). El número de pacientes con IRC terminal crece rápidamente en todo el mundo como consecuencia de las mejores posibilidades de diagnóstico, a lo que se suma la epidemia global de diabetes tipo 2 y otras causas de ERC (96).

Según el informe de diálisis y trasplante 2016 presentado en el XLVII congreso nacional de la Sociedad Española de Nefrología (6-9 octubre 2017) con los datos de los registros autonómicos de enfermos renales, la sociedad Española de Nefrología y la Organización Nacional de Trasplantes, España es el primer país del mundo en trasplante renal (64.4 por millón de población) (97). Según este informe se realizaron 2997 trasplantes renales en 2016 (el 69.6% de los que estaban en lista de espera). Por grupos de edad, el mayor porcentaje de trasplantados (32%) estaban en un rango de 45 a 65 años similar a nuestra población cuya edad media se situó en 55 años. Nos encontramos también distribuciones similares en cuanto a sexo: 64.8% hombres frente a un 60% en nuestro estudio.

En cuanto al **IMC**, nuestros pacientes tenían  $27.00 \text{ Kg/m}^2$  al igual que Kurnatowska et al. (98). En otros trabajos encontramos un IMC un poco menor ( $21 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ ) (99, 100). Así, el 40.9% de nuestros pacientes tienen sobrepeso que junto con la edad del donante, sexo y diferencia en la raza, pueden ser factores de riesgo para la supervivencia del injerto y del paciente trasplantado renal.

En los pacientes trasplantados existen numerosas complicaciones como la anemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia que hacen que se vaya deteriorando la función renal. En nuestra cohorte el 35% de los pacientes tenían la **Part** alta el día de la consulta. En algunas series, del 90 al 100% de los trasplantados tienen hipertensión, estando todos ellos con tratamiento hipotensor (101). Hay evidencia de que controlar la presión arterial puede preservar la función del injerto y mejorar los resultados significativamente.

Respecto a las características recogidas de los **donantes**, el 12 % de los trasplantes fueron de donante vivo, similar a los datos recogidos en España en 2016 que fueron el 11.44% (97). En nuestro país se está apostando cada vez más por el trasplante de donante vivo. El número de donantes por traumatismo craneoencefálico consecuencia de accidentes de tráfico ha caído drásticamente en los últimos años. Ello ha conllevado a aumentar los donantes cadáver por otras vías, siendo la más importante la de donante con criterios expandidos. Estos donantes permiten trasplantar a los receptores de mayor edad, pero los más jóvenes lo tienen más difícil para trasplantarse de forma temprana, por ello se contempla cada vez más el trasplante de donante vivo (102, 103).

Los autores no se ponen de acuerdo si la edad del donante tiene efectos adversos en la supervivencia del injerto. Algunos indican que riñones de donantes muy jóvenes se asocian con malos resultados relacionados con complicaciones técnicas y trombosis del injerto. Estos mismos autores señalan que la calidad del riñón donado (FG estimado del donante) es más importante que la edad del donante (104). Otros autores demuestran que la edad del donante es un potente predictor de la función renal a corto y largo plazo. El injerto está en peores condiciones según la edad (reducción del FG estimado) (105). En nuestro caso, aunque no ha sido objeto de estudio realizar un análisis de

supervivencia, la mediana de edad de nuestros donantes se situó en <60 años (53 años) que podría ser la edad a partir la cual podemos encontrar una disminución de la función renal (105). Los datos publicados en la bibliografía acerca de la edad de los donantes coinciden con los de nuestra cohorte (106).

Para nuestra población la primera **causa de ERC terminal** fue la glomerulonefritis en un 35% de los pacientes. Este dato coincide con otros autores como Akbari et al. (27%) (70) o Lv et al. (89.8%) (99), pero no coincide con el informe de diálisis y trasplante de 2016 en España, donde la glomerulonefritis supuso el 13%, y la principal causa de trasplante fue la diabetes mellitus con un 24%. En Andalucía en 2016, la glomerulonefritis supuso un 18.11% y en la provincia de Cádiz un 17.11%, datos un poco alejados de nuestra cohorte. Para otros autores Españoles (107) y en nuestro estudio, la diabetes mellitus supuso únicamente un 5% y 8% respectivamente, similar a otras publicaciones donde la prevalencia fue de 11.9% (100) o de un 14.1% (70).

El objetivo de la **inmunosupresión** en trasplantados renales comprende 4 estadios: desensibilización, inducción de la inmunosupresión, tratamiento de mantenimiento y tratamiento de episodios de rechazo del injerto (108). La prioridad es siempre la supervivencia del injerto, pero también la reducción de eventos adversos y eficacia y seguridad de los regímenes. Los fármacos elegidos para la inmunosupresión dependen de la enfermedad, la intervención, las propias características de los fármacos y de los pacientes. El desarrollo de infecciones oportunistas y cáncer que muchas veces es causado por virus oncogénicos, representa un importante evento adverso del tratamiento inmunosupresor (109). Como demuestran la mayor parte de los estudios, la mayoría de los pacientes reciben la triple terapia inmunosupresora de mantenimiento con esteroides, ácido micofenólico y ciclosporina o tacrolimus (93% de nuestros pacientes) (70, 99). De

nuestra población el 46% recibió tratamiento inmunosupresor de inducción, mientras que en otros estudios lo recibieron un 64.7% de los pacientes (107).

Se ha realizado **biopsia renal postrasplante** al 27% de nuestros pacientes cuando se ha observado un deterioro de la función renal. La mediana del tiempo entre el trasplante y la biopsia fue de 20 meses, bastante menos tiempo que en otros trabajos con 98 meses (110). Para nosotros la principal alteración crónica fue la fibrosis intersticial y atrofia tubular en el 40% de los pacientes. Esto es causado por acumulación de colágeno en el intersticio que se asocia con atrofia de los túbulos renales. Los anticuerpos anti rechazo se ha visto que juegan un importante papel en este proceso (111). En otros trabajos, la principal alteración encontrada en la biopsia renal fue la recidiva de la enfermedad renal (66.7%) que en nuestro caso supuso únicamente el 19% de los pacientes (110).

En lo que respecta a los **marcadores de función renal y de daño renal**, nuestros pacientes están bastante controlados puesto que en los 300 pacientes estudiados nos encontramos con una mediana de sCr de 1.3 mg/dL y una media de ClCr de 69.72 mL/min/1.73m<sup>2</sup> que es nuestro “*gold estándar*”. En cambio obtenemos unos FG estimados más bajos con las fórmulas, siendo el menor resultado para MDRD (52.17 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). En cuanto a los marcadores de daño renal, la excreción tanto de albúmina como de proteínas es moderada en nuestros pacientes. La combinación de disminución del FG y aumento de la albuminuria se ha asociado con peor pronóstico renal en la población general (73, 112, 113), aunque hay autores que consideran que en trasplantados renales esto no está tan claro (114).

Por último señalar que un 8.3% (n=25) de los pacientes presentan infección por **CMV** que es una incidencia muy baja. Esto puede ser por la cohorte seleccionada o porque en



nuestro centro la estrategia de prevención es muy eficaz. En otros trabajos nos encontramos con una incidencia de 34.7% (107).

### **1.1. ANÁLISIS ESTRATIFICADO POR GRUPOS DE EXCRECIÓN DE ALBÚMINA O PROTEÍNAS.**

De los resultados que obtenemos de los parámetros clínicos, pero estudiados por grupos de pacientes y estratificados por excreción de albúmina o proteínas según la guía KDIGO (5), podemos decir que únicamente el 22% o el 26% tienen elevada excreción de albúmina (> 300 mg/24h) o proteínas (> 500 mg/24h), aunque para Talreja et al. sólo el 10% de sus pacientes tienen elevada excreción de albúmina (> 300 mg/24h) (92).

Encontramos diferencias significativas entre los tres grupos de excreción de proteínas en cuanto a la edad de los pacientes, en los más mayores se detecta una mayor excreción de proteínas. Pero también encontramos diferencias significativas en cuanto a la edad de los donantes ya que a mayor edad del donante, nuestra población presenta mayor excreción de albúmina y proteínas. Esto indica que el daño renal es mayor cuanto mayor es la edad del paciente y del donante (104).

Si los pacientes tenían pautados tratamientos con fármacos nefrotóxicos (IECA o ARA II) hayamos diferencias significativas entre los tres grupos. En la mayor parte de ellos la excreción de albúmina y proteínas es moderada o alta al igual que nos presentan otros autores como Fisher et al. (115). Ya hemos señalado que ambos grupos de fármacos son una de las medidas terapéuticas para disminuir la progresión de la enfermedad renal al controlar la hipertensión y la proteinuria, pero a su vez si la perfusión renal está

comprometida pueden provocar deterioro de esta función renal. Nos encontramos en cambio con otros autores que no encuentran diferencias significativas entre los tres grupos de excreción de proteínas para pacientes en tratamiento con IECA o ARA II y además, aproximadamente en el 50% de ellos la excreción de albúmina es  $<30$  mg/24h (92).

De la terapia inmunosupresora más habitual utilizada en nuestro centro (triple terapia: esteroides + FK + MMF) en la mayor parte de los pacientes la excreción de albúmina (72%) y proteínas (81%) es moderada o alta. Esto puede ser debido a que paradójicamente los inhibidores de la calcineurina (FK) son nefrotóxicos.

## **2. ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL.**

En la bibliografía se presentan numerosos estudios acerca de los marcadores de función renal en trasplantados renales pero con gran variabilidad en sus resultados. En una revisión realizada en 2008 por White et al. (116) muestran un amplio rango en la desviación y exactitud que existe en los estudios publicados que bien sobreestiman o infraestiman el FG utilizando las ecuaciones con respecto a diferentes “*gold estándar*”. Esto subraya las limitaciones que pueden tener estas fórmulas en trasplantados renales, incluso en situaciones que pueden imitar las condiciones ideales de los estudios realizados para las fórmulas.

Aunque tengamos estas limitaciones en la interpretación de las ecuaciones es fundamental controlar la función renal en estos pacientes, puesto que nos puede ayudar a detectar una disfunción temprana del injerto y además pueden predecir a largo plazo la

supervivencia del injerto (117-119). Ya hemos indicado que la medida del FG de manera directa (aclaramiento de inulina) no es ni costo ni tiempo efectivo en la práctica clínica, y que el ClCr tiene sus limitaciones por las variaciones en su producción (masa muscular y metabolismo), secreción de creatinina, interacción con fármacos que afectan al metabolismo de la creatinina o la recogida inadecuada de la orina de 24h.

Hasta la realización del presente trabajo, a los pacientes que acudían a la consulta de trasplante para revisión, se les solicitaba como prueba para evaluar la función renal, el ClCr. Aunque no se puede considerar un “*gold estándar*”, para nosotros tiene ese valor puesto que es la prueba que se utiliza en la práctica clínica diaria, por ello hemos evaluado las fórmulas de estimación del FG frente al ClCr con todas sus limitaciones. Creemos que es importante conocer si podemos utilizar una fórmula de estimación del FG en lugar del ClCr y cuál de ellas es la que mejor estima el FG.

## **2.1. CONCORDANCIA ENTRE EL ClCr Y LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DEL FG.**

Pocos estudios evalúan las fórmulas de estimación del FG frente al ClCr en trasplantados renales. Wahbeh (120) lo hace y compara las fórmulas CG y MDRD frente al ClCr, y para él tanto CG como MDRD sobreestiman el FG frente al ClCr. En nuestro caso como en otros estudios, CG y MDRD infraestiman el FG ( $CG = 61.16 \pm 25.07$ ,  $MDRD = 52.17 \pm 21.04$ ,  $ClCr = 69.72 \pm 33.16 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) (121, 122). Se puede considerar que de cara al control rutinario de estos pacientes es mejor que se infraestime puesto que así detectamos antes un posible daño renal, y podemos hacer mejor seguimiento al paciente.

Encontramos más diferencias frente al ClCr con MDRD y CKD-EPI que con CG (17.61, 13.92 vs. 8.57 mL/min/m<sup>2</sup>). Esto se aprecia también en el gráfico de Bland y Altman (Figura 10) donde observamos en las tres fórmulas una tendencia hacia arriba, por lo que nuestras fórmulas infraestiman el FG comparado con el ClCr. Esto puede deberse a la secreción tubular de creatinina. Ognibene et al. obtienen el mismo tipo de gráfico comparando con ClCr pero no en trasplantados renales (12).

CG muestra la mejor concordancia con el ClCr al igual que otros autores (120). Rodrigo et al. (121) encontraron una mejor concordancia con CG para pacientes con buena función renal y con MDRD para pacientes con bajo FG. En nuestro trabajo, para las tres fórmulas hay una mayor concordancia con el ClCr para FG <60 mL/min/m<sup>2</sup>, de 60 a 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> el acuerdo es menos aceptable y a partir de 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> el acuerdo es mínimo. Así, en pacientes con FG dentro de la normalidad pero rozando el punto de corte la interpretación del FG mediante fórmulas hay que hacerla con precaución, aunque en nuestro caso esto no sería tan problemático puesto que las fórmulas infraestiman el verdadero FG (ClCr). Lo ideal hubiera sido haber podido realizar el estudio comparando las fórmulas con el FG real (aclaramiento de inulina), pero en nuestro caso esto no ha sido posible.

Los gráficos de Bland y Altman (Figura 10) muestran también la variabilidad en el FG estimado para valores individuales. La media de estimación del FG por las fórmulas es aceptable si se tiene en cuenta a toda la población, pero la principal limitación en la práctica clínica es la variabilidad individual (123, 124).

A la hora de evaluar la concordancia con el ClCr, en nuestro caso no hemos estratificado a los pacientes según el grado de FG. Autores que han evaluado de esta

manera la concordancia en trasplantados renales, encuentran que en la insuficiencia renal severa ( $\text{FG} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ), CG sobreestima el FG y MDRD infraestima mínimamente el FG y así señalan que MDRD es la mejor fórmula para estimar el FG en trasplantados renales con insuficiencia renal severa (125).

## 2.2. CONCORDANCIA EN LA CLASIFICACIÓN DE LA ERC.

La guía KDIGO (5) recomienda considerar que todos los trasplantados renales tienen una ERC aunque no exista alteración del FG ni haya presencia de daño renal. En nuestro estudio aproximadamente el 40% de los pacientes tienen el FG ( $\text{ClCr}$ )  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  aunque otros estudios indican que suele ser de un 60-75% de los pacientes (101).

Dentro del análisis de la función renal, se evaluó también la concordancia en la clasificación en las distintas categorías de ERC con las fórmulas CG, MDRD y CKD-EPI según la guía KDIGO (5). La fórmula de Nankivell et al. no ha sido evaluada aunque fue propuesta para el cálculo del FG en trasplantados renales, pero se ha demostrado que el estudio tenía poco valor: ausencia de estandarización de los ensayos de creatinina, bajo número de pacientes, población solo Australiana y recién trasplantados o con una disfunción aguda (126, 127).

Es cierto que pequeños cambios en  $\text{sCr}$  producen cambios mayores en la clasificación de la ERC por el cálculo del FG. Estudios en no trasplantados indican que el  $\text{ClCr}$  no aporta un mayor valor que las fórmulas de estimación del FG (12). La mayoría de trasplantados renales tienen un FG estimado  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , pero las fórmulas

carecen de exactitud y sobreestiman o infraestiman el porcentaje de pacientes en los que disminuye la función renal. A pesar de esto, las recomendaciones de las guías clínicas nos permiten clasificar a los pacientes y detectar posibles complicaciones que necesiten algún tratamiento, por lo que es una herramienta válida también en trasplantados renales (101).

En nuestro trabajo encontramos una falta de concordancia entre ClCr y las fórmulas de estimación del FG si calculamos la concordancia en cada categoría de ERC según FG, pero si agrupamos las categorías de ERC en  $FG > 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (G1 y G2) y  $FG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (G3a, G3b, G4 y G5) el grado de concordancia pasa a ser moderado. El mejor grado de concordancia en la clasificación de la ERC lo obtenemos con CG seguido de CKD-EPI y por último con MDRD. En el caso del CG el 81% de los pacientes está bien clasificado, pero en los que no están bien clasificados el FG es  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ . Esto significa que como  $FG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , haremos un mayor seguimiento a estos pacientes por la posible progresión del daño renal y mayor incidencia de riesgo de eventos adversos. Podemos concluir que el ClCr clasifica diferente que si utilizamos una fórmula de estimación del FG al igual que en otros estudios (12). Hay autores que hacen hincapié en la necesidad de entender mejor la definición de la progresión de la ERC y como puede afectar a la práctica clínica (128). Las guías excluyen el ClCr de la evaluación y seguimiento de los pacientes, pero no hay recomendaciones que desaconsejen su uso.

Así, de los estudios realizados en nuestro análisis podríamos decir que CG es la fórmula que mejor concordancia tiene con el ClCr y la que mejor clasifica a los pacientes en el contexto de ERC. La siguiente fórmula sería CKD-EPI y por último MDRD. Esto

habría que evaluarlo con precaución dado que el FG estimado por si solo tiene la limitación que no es una prueba robusta para predecir la supervivencia del injerto (129).

En la bibliografía, los autores no se ponen de acuerdo acerca de cuál es la mejor ecuación. Para Buron et al. (123), MDRD es la mejor fórmula para estimar el FG en trasplantados renales y CKD-EPI no aporta más valor, en cambio para White et al. (66) recomiendan sustituir MDRD por CKD-EPI en estos pacientes. Buron et al. consideran además que la utilidad de CG es inferior a MDRD. Otros autores también creen que MDRD es mejor fórmula que CKD-EPI (67, 130, 131). En nuestro estudio, al igual que en otros, CKD-EPI estima mejor que MDRD (132). Estos autores concluyen que con el cálculo de CKD-EPI se disminuye el número de pacientes con  $FG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  y como consecuencia se clasifica mejor a los pacientes. De nuestros pacientes, en el 66% el FG es  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  con MDRD y con CKD-EPI un 58%. Esto concuerda con los resultados en pacientes no trasplantados. En el estudio de la ecuación MDRD se sobreestima el FG con niveles de FG normales ( $> 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ). Para corregir esto, se propuso la ecuación CKD-EPI (63, 133). Varios autores creen que el cálculo de la ecuación MDRD en trasplantados renales se puede considerar subóptimo (116, 134). Para el estudio de CKD-EPI, en el subgrupo de trasplantados renales se encontró una menor desviación y mayor exactitud que MDRD para  $FG > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , pero señalan que se necesitan estudios adicionales para establecer la utilidad de esta fórmula en este grupo de pacientes (68).

De todo lo indicado anteriormente se intuye que las fórmulas de estimación del FG no son tan precisas y exactas en trasplantados renales como en la población general. Una de las razones podría ser que en estos pacientes se pueden producir cambios rápidos en la composición corporal con incremento de grasa y pérdida de masa muscular, y esto

puede ser debido a la larga exposición a esteroides. Todos nuestros pacientes tomaban esteroides lo que puede contribuir a la menor excreción urinaria de creatinina. Kukla et al. comparan trasplantados renales en tratamiento con esteroides y sin tratamiento y concluyen que la larga exposición a esteroides está asociada a una menor precisión en la estimación del FG (130).

No ha sido objeto de nuestro estudio pero ya hemos visto las limitaciones que tienen las fórmulas de estimación del FG con sCr. Existen nuevos marcadores como la cistatina C que no se afecta por la masa muscular, así se han creado fórmulas que combinan ambos marcadores (sCr y cistatina C). Estas fórmulas se recomiendan como pruebas confirmatorias en no trasplantados (50, 135). Para trasplantados renales Meeusen et al. (136) señalan que los resultados de concordancia para las fórmulas que combinan ambos marcadores son mejores aunque no hay recomendaciones claras en este aspecto (127). Necesitaríamos ampliar nuestro estudio a evaluar las fórmulas que combinan ambos marcadores para poder sacar conclusiones en trasplantados renales.

Hemos evaluado también la relación que existe entre el marcador de daño renal que hemos utilizado como “*Gold estándar*” (ClCr) y la excreción de proteínas analizadas. Se cumple que a menor FG mayor es la excreción de proteínas por lo que mayor es el daño renal. Por ello podemos decir que existe una asociación entre la albuminuria/proteinuria y el grado de FG. Está descrito que pacientes con proteinuria intensa y FG disminuido, tienen mayor riesgo de eventos adversos, mayor riesgo de mortalidad y de pérdida del injerto (129, 137, 138). Los resultados de estos estudios sugieren que la incorporación de la proteinuria y el FG mejoran la capacidad predictiva en estos pacientes y por ello ambos se deben medir en el manejo del paciente trasplantado renal.



### 3. ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE DAÑO RENAL.

Parece que el mecanismo de excreción de albumina en trasplantados renales es controvertido, cambios en la hemodinámica intrarenal además de incrementos en la presión sanguínea incrementan la permeabilidad a nivel glomerular y el daño vascular. Así, estudios experimentales apoyan el concepto de que la albuminuria es un indicador de disfunción endotelial en los riñones (137). La albuminuria es considerada como un marcador de daño vascular que predispone una futura enfermedad cardiovascular y mortalidad. Se trata de un marcador de daño renal después del trasplante renal y su medida tiene un valor predictivo a largo plazo del resultado del trasplante renal.

Con la albúmina en orina los laboratorios tenemos una importante limitación, las guías clínicas recomiendan la medida de ACR y en cambio, los ensayos de laboratorio no están estandarizados. De un laboratorio a otro la variabilidad en la medida de la albúmina en orina es significativa y en cambio, estamos aplicando puntos de corte recomendados en las guías clínicas. Algunos métodos tienen niveles altos de imprecisión aunque en nuestro caso es aceptable ( $CV < 5\%$ ). Por todo ello hay una necesidad de estandarizar la medida de albúmina en orina y así, la comunidad científica está trabajando activamente en ello (139, 140).

Existen numerosas publicaciones y recomendaciones acerca de que muestra utilizar para la medición de albúmina o proteínas en orina y de que prueba es mejor, si medir la albúmina o las proteínas, pero la mayor parte de ellas son en trabajos realizados que no han incluido a pacientes trasplantados renales. En las guías KDIGO (5) no han incluido a trasplantados renales en la población de estudio y aunque hay un trabajo donde se

indica que la clasificación se puede adaptar a estos pacientes, obtienen peores resultados en pacientes con proteinuria elevada (129).

Los puntos de corte que se puedan adaptar de las guías no pueden ser los mismos puesto que la función renal está disminuida en estos pacientes comparados con la población general. Además estos pacientes están expuestos a un mayor riesgo de eventos adversos considerando solo el tratamiento inmunosupresor y la toxicidad derivada de ellos.

Para la población general las guías recomiendan medición de ACR en orina de 1ª hora de la mañana en lugar de PCR. Para confirmar este resultado recomiendan interpretarlo en el contexto clínico y confirmarlo con otra medición de ACR o para mayor exactitud, medir excreción de albúmina o proteínas en orina de 24h (50). Pero, ¿se puede trasladar esto a pacientes trasplantados renales?

Para contestar a esta pregunta hemos realizado varios cálculos estadísticos. Uno de ellos es el estudio de regresión donde encontramos un coeficiente de regresión (o de determinación) mejor para ACR que para PCR (0.81 vs. 0.69), por lo que la asociación entre ambas muestras (24h y orina de 1ª hora de la mañana) es mejor para ACR. La regresión estudia en qué medida ACR puede estar explicada por Alb24h y cómo se ajusta a una línea recta. Esto quiere decir que en el 81% de los pacientes la ACR está explicada por la Alb24h. En el caso de la PCR, nuestro coeficiente de regresión es más bajo que lo que hemos encontrado publicado en la literatura que abarca un rango desde 0.75 hasta 0.98 (70). Si estratificamos por grupos de excreción de proteínas obtenemos peores resultados debido posiblemente al menor tamaño muestral de cada grupo. Así, para ACR obtenemos un peor coeficiente de regresión alrededor del punto de corte recomendado para detección de daño renal ( $<30$  mg/24h) que para albuminurias

mayores. En este caso solo en el 22% de los pacientes la ACR está explicada por la Alb24h y para la PCR (punto de corte  $<150$  mg/24h) en el 2.7% de los pacientes.

A pesar de esto, en nuestra población de trasplantados renales ambas muestras son intercambiables según el estudio de regresión ( $p<0.001$ ) aunque con ciertas limitaciones. Se podría utilizar orina de 1ª hora de la mañana para el análisis rutinario de estos pacientes obteniendo mejores resultados con la determinación de albúmina que con las proteínas.

En la literatura encontramos diferentes opiniones. Los primeros estudios realizados en trasplantados renales donde se evalúa solo la PCR frente a la Prot24h concluyen por sus estudios de regresión que PCR es un buen marcador para predecir la Prot24h (141-143). Algunos obtienen peores resultados con altos niveles de proteinuria, al contrario que nosotros (144). Otros autores estratifican por grupos de excreción de creatinina obteniendo igualmente buenos resultados en todos los grupos (145).

Cuando se estudian ambos marcadores, a pesar de la recomendación de las guías, encontramos un estudio donde concluyen que PCR es mejor que ACR para detectar una proteinuria significativa, pero el estudio está hecho en población general (146). Recientemente otros autores han publicado una nueva fórmula de cribado en lugar de ACR o PCR para evitar también la recogida de orina de 24h, pero no realizan el estudio en trasplantados renales (147).

Todos estos resultados nos muestran la fuerza de asociación lineal entre ambas muestras, pero poco más podemos decir. Si la correlación entre ambas muestras fuera del 100% indicaría que por cada unidad de cambio en PCR cambia igual las Prot24h, pero no es el caso. Por ello para completar el estudio, en ambas pruebas hemos

estudiado la capacidad de la prueba en orina de 1ª hora de la mañana (ACR o PCR) para predecir la excreción en orina de 24h (Alb24h o Prot24h) y que puntos de corte son los recomendados para nuestra población (análisis de la curva ROC).

En el caso de la albúmina, para el punto de corte discriminante recomendado en las guías clínicas de excreción de albúmina en 24h (30 mg/24h), en nuestro estudio obtenemos para ACR un punto de corte de 27 mg/g con una buena sensibilidad (88.38%) y especificidad (92.16%) y un AUC de 0.957. En nuestro caso damos más importancia a la especificidad puesto que intentamos evaluar si podemos utilizar orina de 1ª hora como cribado en el análisis rutinario de estos pacientes. Si utilizáramos el mismo punto de corte de 30 mg/g que recomiendan las guías, ganaríamos especificidad pero perderíamos sensibilidad. Para determinar el mejor punto de corte valoramos también los valores que obtenemos de LR y VP. Obtenemos un LR+ de 11.27% que es la probabilidad de obtener una excreción de albúmina normal (<30 mg/24h) con un ACR por encima del punto de corte (27 mg/g) y un LR- de 0.13% que es la probabilidad de tener una excreción de albúmina anormal (>30 mg/24h) con un resultado por debajo del punto de corte (<27 mg/g). Finalmente nos interesa tener un VPN aceptable (80.34%) que es la probabilidad de que un resultado por debajo del punto de corte (<27 mg/g) corresponda a una excreción de albúmina normal (<30 mg/24h).

Los puntos de corte publicados en la literatura son muy variables y no todos los estudios los evalúan conjuntamente con LR y VP. En trasplantados renales además, hay pocos datos publicados. Uno de los trabajos publicados en trasplantados renales obtienen peores resultados que en nuestro caso: para un punto de corte de 24 mg/g obtienen una sensibilidad del 87.2% y una especificidad también de 87.2% y un AUC de 0.93 (70). En otro estudio realizado también en trasplantados renales calculan los puntos de corte

estratificados por sexo y para hombres el punto de corte es de 21 mg/g (sensibilidad de 87% y especificidad de 89%) y para mujeres es de 24 mg/g (sensibilidad de 100% y especificidad de 88%) (148). En ninguno de estos dos estudios calculan LR y VP.

El punto de corte de 30 mg/24h es el que hemos considerado discriminante para detectar el comienzo de deterioro de la función renal, pero en las guías se describe también el punto de corte de 300 mg/24h (aumento de moderado a grave). Para nuestra población el que mejor se ajusta en la medida de ACR fue 238 mg/g con una sensibilidad del 80%, especificidad del 97.45%, AUC de 0.968, LR+ de 31.33%, LR- de 0.21%, VPP de 89.66% y VPN de 94.63%. Únicamente hemos encontrado publicado un estudio que evalúa este punto de corte obteniendo los autores un punto de corte de 175 mg/g para ACR (bastante alejado de 300 mg/24h) con una sensibilidad del 95.7% y especificidad de 95.7% (70).

En el caso de las proteínas en orina obtenemos peores resultados que para la albúmina. Para un punto de corte de 150 mg/24h el AUC es 0.832 y el mejor punto de corte que obtenemos para PCR es 87 mg/g con una sensibilidad del 91.30%, especificidad de 50%, LR+ de 1.83%, LR- de 0.17%, VPP de 85.71% y VPN de 63.64%. Para 500 mg/24h el AUC es 0.946 y el mejor punto de corte que obtenemos para PCR es 400 mg/g con una sensibilidad del 75.32%, especificidad de 95.96%, LR+ de 18.66%, LR- de 0.26%, VPP de 86.57% y VPN de 91.85%.

En el caso de las proteínas encontramos más publicaciones en población de trasplantados renales y en general los autores obtienen mejores resultados que nosotros. Mombelli et al. (141) para un punto de corte de 150 mg/g obtienen una sensibilidad del 94% mientras que la nuestra para este punto de corte es 66.96%, así estos autores

pueden concluir que PCR puede ser utilizada para excluir la presencia de proteinuria y puede servir como prueba de cribado en trasplantados renales.

Otros autores evalúan puntos de corte más altos aunque con gran variabilidad en sus resultados. Para Torng et al. (144) el punto de corte óptimo es 1000 mg/g (sensibilidad 74% y especificidad 98%) para una proteinuria de 1 g/día comparada con un punto de corte de 750 mg/g (sensibilidad 89%, especificidad 93%) para Dyson et al. (142). Así para los primeros autores un punto de corte de 850 mg/g significa una proteinuria menor de 1 g/24h y para los otros mayor de 1 g/24h. Otros autores estudian puntos de corte más bajos y así para 250 mg/24h de proteínas obtienen una sensibilidad y especificidad de 91% y 93% respectivamente (145) y para 150 g/24h otros autores recomiendan un punto de corte de 170 mg/g con una sensibilidad de 96% y especificidad de 97% (125). Todos estos trabajos son más antiguos puesto que en los laboratorios actualmente se ha sustituido la determinación de proteínas por albúmina y además estos estudios hay que evaluarlos con precaución puesto que calculan puntos de corte sin los datos de VP y LR. Todos ellos concluyen que PCR es un marcador útil para el cribado de proteinuria y la recomiendan en sustitución a la orina de 24h en trasplantados renales.

Con todos estos datos se puede concluir que para el control rutinario de nuestros pacientes es preferible utilizar la albúmina, y que ACR muestra una correlación aceptable con Alb24h, sensibilidad y especificidad.

ACR se puede utilizar pero no es útil para conocer exactamente cuanta albuminuria está realmente presente. No ha sido objeto de nuestro trabajo pero hay estudios que evalúan la exactitud diagnóstica de la prueba concluyendo que tiene utilidad limitada en

trasplantados renales, por lo que se recomendaría confirmar la proteinuria con orina de 24h antes de tomar otras decisiones diagnósticas (69).

#### **4. ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE FUNCIÓN Y DE DAÑO RENAL POR GRUPOS DE PACIENTES.**

Un punto fuerte de nuestro estudio ha sido estratificar a los pacientes por grupos de riesgo para conocer qué fórmula para estimación del FG clasifica mejor a cada grupo de pacientes ( $\text{FG} < 60$  o  $> 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) y qué muestra de orina puede ser la más indicada. De los marcadores de daño renal se estudia la albuminuria ya que se ha visto que es mejor marcador que la proteinuria.

Se realizó un **análisis por edad** de los pacientes estratificándolos en dos grupos:  $< 55$  años y  $\geq 55$  años. Para las fórmulas obtenemos una mejor concordancia con CG seguida de CKD-EPI, que para  $< 55$  años es buena y para  $\geq 55$  años la concordancia es moderada. En cambio para Manotham y su equipo (117) que estudian la correlación entre varias fórmulas y el FG medido, encontraron la mejor correlación con la fórmula MDRD. Señalan que la edad es uno de los factores determinantes en el FG y que disminuye conforme esta aumenta. Comparan también el FG calculado con la edad del donante y con la edad del receptor no encontrando diferencias significativas.

Hay diferencia significativa comparando la excreción de albúmina en ambos grupos de edad, siendo mayor tanto ACR como Alb24h en el grupo de mayor edad. Hay autores que indican que el incremento de ACR en el grupo de mayor edad no se sabe si puede ser debido al descenso de la creatinina por descenso de la masa muscular (155, 156).

Así, para ellos la detección de albuminuria en pacientes jóvenes con buena masa muscular es especialmente importante para la detección del daño renal. En nuestro estudio, este no es el caso puesto que ambos grupos de edad tienen similar IMC (27 vs. 28 kg/m<sup>2</sup>). Hay autores que señalan que pacientes de sexo femenino, mayor edad y menor peso tienen valores más elevados de ACR con respecto a los mismos niveles de excreción de albúmina medida por el descenso de la creatinina (155). Por el estudio de regresión que se presenta en los resultados, en ambos grupos se podrían utilizar ambas muestras indistintamente.

En el análisis estratificado por **sexo** no encontramos grandes diferencias. La mejor concordancia se obtiene con la fórmula CG en ambos casos siendo algo mejor en el caso de las mujeres. No encontramos diferencias en la excreción de proteínas entre hombres y mujeres por lo que nos podemos basar en el estudio de regresión realizado a todo el conjunto de nuestra población donde existe una asociación fuerte entre ambas muestras y por ello podríamos utilizarlas indistintamente. Por el contrario otros autores recomiendan utilizar la excreción de albúmina o bien ACR con puntos de corte calculados para cada sexo para detectar incrementos moderados de albuminuria en población joven. Este estudio no está hecho con trasplantados renales (156).

Los resultados según el **IMC** para la concordancia de las fórmulas son muy débiles, esto puede ser debido a que al estratificar por grupos disminuimos el tamaño muestral y por ello la concordancia de las fórmulas con el ClCr para la clasificación de la ERC es muy débil. En nuestro caso no encontramos diferencias significativas entre los tres grupos en la excreción de proteínas al contrario que otros autores que si la encuentran, y donde indican que pacientes con sobrepeso u obesidad tienen mayores niveles de albuminuria y peor función renal que aquellos con normopeso (98). En cambio en otro estudio



realizado también en trasplantados renales al igual que nosotros, tampoco encuentran diferencias significativas en la excreción de proteínas (92).

Según esto, se podría recomendar que para pacientes con IMC extremos se calculen las fórmulas ajustándolas a su superficie corporal en lugar del estándar de  $1.73 \text{ m}^2$  y en el caso de utilizar orina de 1ª hora de la mañana o de 24h, la de 24h estaría menos afectada por los valores extremos de IMC (156). Habría que tener en cuenta también que nuestro grupo de población son tratados con corticoesteroides, los cuales disminuyen la masa muscular y podrían disminuir la excreción de creatinina afectando a ACR (92).

En el caso de pacientes **trasplantados renales diabéticos** obtenemos una concordancia buena con la fórmula CG. Encontramos diferencias significativas en la excreción de glucosa, ACR y Alb24h que es mayor en el grupo de pacientes diabéticos como se indica en otros estudios (149, 154). Tanto en pacientes diabéticos como en los no diabéticos encontramos una fuerte asociación entre ambas muestras.

Se realizó estudio también por grupos de **pacientes según presión arterial** (normal u óptima, normal alta e hipertensión) obteniéndose un índice de concordancia bueno con la fórmula CG para pacientes con presión arterial normal o hipertensión y moderado para pacientes con presión arterial normal alta. En los tres grupos encontramos diferencias significativas en la excreción de proteínas siendo mayor en los pacientes hipertensos. Es sabido que la hipertensión puede causar albuminuria por aumento de la presión de filtración en el glomérulo y como consecuencia un daño renal. Así, un adecuado control de la presión arterial disminuye el riesgo de daño renal (157, 158). Con los tres grupos de pacientes la asociación es fuerte entre ambas muestras por lo que se podrían utilizar indistintamente.

Los **fármacos nefrotóxicos** considerados en nuestro estudio (IECA y ARA II) son una de las medidas utilizadas para disminuir la progresión de la enfermedad renal, pero cuando la perfusión renal está severamente comprometida pueden provocar un mayor deterioro de la función renal. En el estudio comparativo encontramos diferencias significativas en la excreción de albúmina según si toman o no estos fármacos. Los pacientes que los toman tienen mayor excreción de albúmina, seguramente esto no tenga que ver con los fármacos que produzcan nefrotoxicidad sino con que a los pacientes con mayor excreción de albúmina se les administra estos fármacos porque preservan la función renal y disminuyen considerablemente la excreción de albúmina (114, 159). Es un hecho que el uso de estos fármacos está asociado con un efecto beneficioso para la supervivencia del paciente (148, 160, 161). No hay diferencias entre ambos grupos de pacientes en cuanto a la fórmula que mejor clasifica (CG) y en ambos casos se pueden utilizar ambas muestras.

Finalmente se estudió a los pacientes con **urocultivo positivo y alteración en el sedimento** frente a los que no. Puede parecer a priori que no tiene sentido analizar a estos grupos de pacientes, pero esto se ha planteado como aquellos pacientes que llegan a revisión a la consulta, se encuentran con buen estado general y desconocemos que podrían tener un urocultivo positivo o hematuria/leucocituria en el sedimento. ¿Sería válido haber calculado el FG por las fórmulas de estimación y el ACR en lugar de Alb24h? Nuestros resultados indican que para todos los casos la mejor fórmula es CG y que en ambos casos si encuentran diferencias significativas en la excreción de albúmina con respecto al grupo que no tiene la alteración siendo mayor en el grupo que la tiene. También es cierto que en ambos casos se pueden utilizar ambas muestras indistintamente.

Del análisis por grupos podemos concluir que para todos los casos se obtiene una concordancia buena o moderada para la estimación del FG con la fórmula CG y que existe una asociación fuerte entre ambas muestras para la determinación de albuminuria. Encontramos diferencias significativas en la excreción de albúmina entre algunos grupos, pero en todos ellos estudiados independientemente se podrían utilizar ambas muestras indistintamente.

Nuestro estudio demuestra que la mejor fórmula para estimar el FG es CG. La mayor concordancia con el ClCr es con CG y luego con CKD-EPI. Hay que tener en cuenta que para  $FG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  con las fórmulas obtenemos valores más altos con el ClCr, en nuestro caso del control del paciente trasplantado detectaríamos antes una disminución del FG con las fórmulas que con el ClCr. Una consideración a tener en cuenta con el uso de CG es que es de las fórmulas más antiguas, que se creó cuando la creatinina todavía no estaba estandarizada para dosificación de fármacos y que no hay prácticamente estudios en trasplantados renales, por ello creemos que nuestro estudio aporta este nuevo dato a la comunidad científica cuando esta fórmula ya se consideraba en desuso. También pensamos que a la hora de evaluar a estos pacientes se puede utilizar junto con la fórmula CKD-EPI y en caso de duda o de confirmación de los resultados solicitar el ClCr.

Este estudio demuestra también que ambas pruebas para medir proteinuria tanto en orina 1ª hora de la mañana como en orina de 24h tiene similar capacidad para predecir deterioro renal en trasplantados renales. Nuestro objetivo era ver si podíamos utilizar la orina de 1ª hora de la mañana en lugar de la de 24h que es lo que se ha utilizado hasta el momento en el control de estos pacientes. Entre ACR y PCR destaca con mejores resultados la ACR. Cuando se realiza estudio comparativo con la muestra respectiva de

24h obtenemos mejores resultados con la albúmina tanto en el estudio de regresión como en la curva ROC. Así, podemos utilizar la orina de 1ª hora de la mañana en el control rutinario de estos pacientes y en caso de necesidad de confirmación de estos resultados proceder a la medida de Alb24h.

Las guías clínicas K/DOQI (48) y KDIGO (5) recomiendan también ACR en lugar de PCR para cribado y monitorización en no trasplantados y consideran realizar únicamente PCR sólo si ACR está elevado.

Un punto fuerte de este estudio es que hemos calculado los puntos de corte en nuestra población tanto para ACR como para PCR. Así, recomendaríamos la utilización de ACR con nuestros puntos de corte para el control rutinario de estos pacientes en la consulta de trasplante renal y solicitaríamos Alb24h para confirmar los resultados.

Todo esto supone que no se necesita recoger orina de 24h en numerosos pacientes. Aparte de lo cómodo que pueda ser para el paciente recoger una orina de 1ª hora de la mañana, evitamos los errores en la recogida de orina de 24h y por consiguiente en los resultados. Además, para el laboratorio supone menos trabajo y un importante ahorro económico en cuanto a tiempo del personal dedicado al manejo de las orinas de 24h.

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES**



1. En nuestra población, la estimación del FG por la fórmula CG es la que mejor concordancia tiene con el ClCr tomado como “*gold estándar*” y la que mejor clasifica a los pacientes en el contexto de ERC. La siguiente fórmula sería CKD-EPI y por último MDRD. Todas ellas infraestiman el FG con respecto al ClCr.
2. El FG estimado mediante CG se puede utilizar para valorar la función renal junto con CKD-EPI en trasplantados renales con función renal estable.
3. La determinación de ACR en primera orina de la mañana en trasplantados renales muestra una correlación aceptable con la excreción de albúmina en orina de 24h. Obtenemos peores resultados para las proteínas y valores más bajos de albuminuria y proteinuria.
4. Los puntos de corte que aportan mejor sensibilidad y especificidad en la albuminuria medida por ACR respecto a la Alb24h en los pacientes trasplantados renales son: 27 mg/g para una excreción de 30 mg/24h y, 238 mg/g para 300 mg/24h. En el caso de la proteinuria los puntos de corte son: 87 mg/g para 150 mg/24h y 400 mg/g para 500 mg/24h.

5. Dado que no existe una correlación óptima entre ambas muestras de orina, ante resultados que impliquen la realización de pruebas diagnósticas o cambios terapéuticos se deberían confirmar con la orina de 24h.
6. Obtenemos mejores resultados para albúmina que para proteínas en la muestra de orina de primera hora de la mañana.
7. Estas conclusiones no difieren sustancialmente si estratificamos a los pacientes según: edad, sexo, presencia de diabetes, presión arterial, índice de masa corporal, tratamiento con fármacos nefrotóxicos, urocultivo positivo o alteración del sedimento.
8. La implementación de estas determinaciones de forma rutinaria en la práctica clínica diaria supondría una mejora en términos de seguridad para el paciente y adecuación y ahorro para el laboratorio.



## **CAPÍTULO VII**

### **BIBLIOGRAFÍA**



1. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014; 34(3): 302–16.
2. Lorenzo V. Enfermedad Renal Crónica [internet]. 2017. [acceso 19 de mayo de 2018] Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>.
3. Cofan Federico, Torregrosa Jose-Vicente. Manejo clínico del paciente trasplantado renal de donante vivo. *Arch. Esp. Urol.* [Internet]. 2005 [acceso 17 Mayo 2018]; 58(6): 531-536. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S004-06142005000600010&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004-06142005000600010&lng=es).
4. de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4(5): 252–64.
5. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: S6-308.
6. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011; 80(1): 17–28.
7. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(5): 844–6.
8. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007; 72(3): 247–59.
9. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010; 30(1): 78–86.
10. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int*. 2006; 70(10): 1694–705.
11. Lorenzo V, Saracho R, Zamora J, Rufino M, Torres A. Similar renal decline in diabetic and non-diabetic patients with comparable levels of albuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(3): 835–41.
12. Ognibene A, Grandi G, Lorubbio M, Rapi S, Salvadori B, Terreni A, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline CKD classification rules out creatinine clearance 24 hour urine collection? *Clin Biochem*. 2016; 49(1–2): 85–9.

13. The Global Role of Kidney Transplantation. *Nefrología* [Internet]. 2012 [acceso 11 junio 2017]; (32). Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=11333&idlangart=EN>.
14. Murray JE. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. *Am J Transplant*. 2011; 11(3): 419.
15. Hernández D, de la Nuez PC, Muriel A, Ruiz-Esteban P, González-Molina M, Burgos D, et al. Clinical assessment of mortality risk in renal transplant candidates in Spain. *Transplantation*. 2014; 98(6): 653–9.
16. Danovitch GM, Chapman J, Capron AM, Levin A, Abbud-Filho M, Al Mousawi M, et al. Organ trafficking and transplant tourism: the role of global professional ethical standards-the 2008 Declaration of Istanbul. *Transplantation*. 2013; 95(11): 1306–12.
17. Capron AM, Delmonico FL, Dominguez-Gil B, Martin DE, Danovitch GM, Chapman J. Statement of the Declaration of Istanbul Custodian Group Regarding Payments to Families of Deceased Organ Donors. *Transplantation*. 2016; 100(9): 2006–9.
18. Cecka JM. Kidney transplantation in the United States. *Clin Transpl*. 2008; 1–18.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 3: S1-155.
20. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Costimulation Blockade in Kidney Transplantation: An Update. *Transplantation*. 2016; 100(11): 2315–23.
21. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant*. 2009; 9(8): 1876–85.
22. Bamoulid J, Staeck O, Crépin T, Halleck F, Saas P, Brakemeier S, et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(10): 1601-1608.
23. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (8): CD005632.
24. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(4): 587–94.
25. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2008; 73(1): 19–33.

26. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012; 12(2): 388–99.
27. Oppenheimer F, Pascual J, Pallardó L. Inmunosupresión en el trasplante renal. *Nefrología* [internet]. 2017 [acceso 18 mayo 2018] Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-inmunosupresion-el-trasplante-renal-142>.
28. Bakr MA, Nagib AM, Gheith OA, Hamdy AF, Refaie AF, Donia AF, et al. Optimizing Immunosuppressive Regimens Among Living-Donor Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2017; 15(Suppl 1): 16–23.
29. Lin W, Mou L, Tu H, Zhu L, Wang J, Chen J, et al. Clinical analysis of hyperkalemic renal tubular acidosis caused by calcineurin inhibitors in solid organ transplant recipients. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42(1): 122–4.
30. Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P. New formulations of tacrolimus and prevention of acute and chronic rejections in adult kidney-transplant recipients. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 1–11.
31. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(8): 1321–1336.
32. Qiao LW, Qu QS, Jiang X. Evaluation of tolerance and safety of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017; 31(1): 141–6.
33. Langman LJ, Jannetto PJ. Individualizing Immunosuppressive Therapy for Transplant Patients. *Clin Chem*. 2016; 62(10): 1302–3.
34. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012; 14(6): 595–603.
35. Mitra S, Alangaden GJ. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep*. 2011; 13(6): 579–87.
36. Boutros M, Al-Shaibi M, Chan G, Cantarovich M, Rahme E, Paraskevas S, et al. *Clostridium difficile* colitis: increasing incidence, risk factors, and outcomes in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2012; 93(10): 1051–7.
37. Len O, Rodríguez-Pardo D, Gavaldà J, Aguado JM, Blanes M, Borrell N, et al. Outcome of *Clostridium difficile*-associated disease in solid organ transplant recipients: a prospective and multicentre cohort study. *Transpl Int*. 2012; 25(12): 1275–81.

38. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblas A, et al. Consensus document for the management of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(8): 465–73.
39. Martin SI, Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 4: S227-233.
40. de la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(10): 735–58.
41. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(7): 875–82.
42. Allen U, Preiksaitis J, AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 4: S87-96.
43. Pergam SA, Limaye AP, AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus (VZV) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 4: S108-115.
44. Zuckerman R, Wald A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 4: S104-107.
45. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 4: S136-146.
46. Ison MG, Michaels MG, AST Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 4: S166-172.
47. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 73. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2008.
48. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
49. Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, Feltmate P, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am J Kidney Dis*. 2015; 65(2): 177–205.

50. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313(8): 837–46.
51. Gracia García S, Montañés Bermudez R, Bover Sanjuan J, Cases amenós A, Deulofeu Piquet R, Martin de Fran AL. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología*. 2006; 26: 658-65.
52. Maddox DA, Brenner BM. Glomerular ultrafiltration. En: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's The Kidney Vol 1*. Philadelphia, USA: WB Saunders, 2004: 353-412.
53. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(11): 2305–13.
54. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder C-G, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64(3): 411–24.
55. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem*. 1991; 37(5): 695–700.
56. Lawson N, Lang T, Broughton A, Prinsloo P, Turner C, Marenah C. Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem*. 2002; 39: 599–602.
57. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16(5): 1042–6.
58. Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB, Clark CJ, Coates PT, Cohnen SJ, et al. KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Nephrology*. 2012; 17(3): 204–14.
59. Canal C, Pellicer R, Facundo C, Gracia-García S, Montañés-Bermudez R, Ruiz-García C, et al. Tablas para la estimación del filtrado glomerular mediante la nueva ecuación CKD-EPI a partir de la creatinina sérica. *Nefrología*. 2014; 34: 223-9..
60. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1): 31–41.
61. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis*. 1992; 20(1): 18–33.
62. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007; 53(4): 766–72.

63. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604–12.
64. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(4): 1117–21.
65. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(8): 1963–72.
66. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem.* 2010; 56(3): 474–7.
67. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Sauerbruch T, Woitas RP. Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(12): 4104–8.
68. Madero M, Sarnak MJ. Creatinine-based formulae for estimating glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20(6): 622–30.
69. Akbari A, Fergusson D, Kokolo MB, Ramsay T, Beck A, Ducharme R, et al. Spot urine protein measurements in kidney transplantation: a systematic review of diagnostic accuracy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(4): 919–26.
70. Akbari A, White CA, Shahbazi N, Booth RA, Hiremath S, Knoll GA. Spot urine protein measurements: are these accurate in kidney transplant recipients? *Transplantation.* 2012; 94(4): 389–95.
71. Boronat García M. Biomarcadores plasmáticos y urinarios en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. NT-proBNP y la influencia de la disfunción renal en su aclaramiento y valor pronóstico. [Tesis doctoral]. Murcia. 2013. p117.
72. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem.* 2009; 46: 205–17.
73. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(5): 1069–77.
74. Brantsma AH, Bakker SJL, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT, et al. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(12): 3851–8.
75. Dawnay A, Wilson AG, Lamb E, Kirby JD, Cattell WR. Microalbuminuria in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51(3): 384–8.



76. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28(1): 164–76.
77. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(8): 1813–21.
78. Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest*. 2004; 114(10): 1412–4.
79. Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA, Gray MR, Price CP. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. *Clin Nephrol*. 1995; 43(2): 104–9.
80. Martin H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clin Biochem Rev*. 2011; 32(2): 97–102.
81. Marshall T, Williams KM. Total protein determination in urine: elimination of a differential response between the coomassie blue and pyrogallol red protein dye-binding assays. *Clin Chem*. 2000; 46(3): 392–8.
82. Graziani MS, Gambaro G, Mantovani L, Sorio A, Yabarek T, Abaterusso C, et al. Diagnostic accuracy of a reagent strip for assessing urinary albumin excretion in the general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(5): 1490–4.
83. Guy M, Newall R, Borzomato J, Kalra PA, Price C. Diagnostic accuracy of the urinary albumin: creatinine ratio determined by the CLINITEK Microalbumin and DCA 2000+ for the rule-out of albuminuria in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2009; 399(1–2): 54–8.
84. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005; 51(9): 1577–86.
85. Johnson DW, Jones GRD, Mathew TH, Ludlow MJ, Chadban SJ, Usherwood T, et al. Chronic kidney disease and measurement of albuminuria or proteinuria: a position statement. *Med J Aust*. 2012; 197(4): 224–5.
86. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Guideline 103. Diagnosis and management of chronic kidney disease. 2008.
87. Panek R, Lawen T, Kiberd BA. Screening for proteinuria in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(4): 1385–7.
88. Nauta FL, Bakker SJL, van Oeveren W, Navis G, van der Heide JJH, van Goor H, et al. Albuminuria, proteinuria, and novel urine biomarkers as predictors of long-term allograft outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57(5): 733–43.

89. Foster MC, Weiner DE, Bostom AG, Carpenter MA, Inker LA, Jarolim P, et al. Filtration Markers, Cardiovascular Disease, Mortality, and Kidney Outcomes in Stable Kidney Transplant Recipients: The FAVORIT Trial. *Am J Transplant*. 2017; 17(9): 2390–9.
90. Yang Y, Kim KY, Hwang I, Yim T, Do W, Kim MJ, et al. Cystatin C-Based Equation for Predicting the Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2017; 49(5): 1018–22.
91. Ramos-Barron MA, Hernandez Bejarano I, Rodrigo E, Cruz Iglesias E, Benito Hernandez A, Agueros Blanco C, et al. Assessment of Kidney Graft Function Evolution Measured by Creatinine and Cystatin C. *Transplant Proc*. 2016; 48(9): 2913–6.
92. Talreja H, Akbari A, White CA, Ramsay TO, Hiremath S, Knoll G. Predicting kidney transplantation outcomes using proteinuria ascertained from spot urine samples versus timed urine collections. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64(6): 962–8.
93. Muñoz Romero E, Cota Medina JJ, Moreno Osuna F, Gomez García M, Calero Rojas MT, del Campo Molina E. Hipertensión arterial. En: Cota Medina JJ editores. *Medicina de urgencias. Fundamentos y enfoque práctico*. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 436-443.
94. Pineda Tenor D, Cabezas Martinez A, Ruiz Martin G. *El laboratorio clínico III: Analisis muestras orina*. 1ª ed. LABCAM. 2011.
95. Naresh CN, Hayen A, Weening A, Craig JC, Chadban SJ. Day-to-day variability in spot urine albumin-creatinine ratio. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(6): 1095–101.
96. Garcia Garcia G, Harden P, Chapman J, World Kidney Day Steering Committee 2012. The global role of kidney transplantation. *J Nephrol*. 2012; 25(1): 1–6.
97. Registro autonómico de enfermos renales, sociedad española de nefrología, organización nacional de trasplantes. *Informe de diálisis y trasplante 2016*. [internet]. 2016. [acceso el 19 de mayo 2018]. Disponible en: [http://www.senefro.org/contents/webstructure/InformeREER\\_2016\\_BURGOS.pdf](http://www.senefro.org/contents/webstructure/InformeREER_2016_BURGOS.pdf).
98. Kurnatowska I, Małyska A, Wysocka K, Mazur K, Krawczyk J, Nowicki M. Long-Term Effect of Body Mass Index Changes on Graft Damage Markers in Patients After Kidney Transplantation. *Ann Transplant*. 2016; 21: 626–31.
99. Lv J, Guga S, Huang H, Wang R, Zhang X, Shou Z, et al. The effect of donor-recipient body surface area ratio on donor age and donor glomerular filtration rate in Chinese patients undergoing a living-donor kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2014; 12(6): 515–21.
100. Yuan X, Han M, Wang X, Zhou J, Chen C, He X. One center's experiences of 101 cases of kidney transplants from cardiac death donors. *Exp Clin Transplant*. 2014; 12(4): 304–9.

101. Marcén R, Fernández-Rodríguez A, Galeano C. Epidemiology of chronic kidney disease in renal transplantation. *Trends in Transplant*. 2010; 4: 19-28.
102. Guiradi Perih L, Oppenheimer Salinas F. Trasplante renal de donante vivo. [internet]. 2017. [acceso el 19 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://dev.nefro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-trasplante-renal-donante-vivo-144>.
103. Sofue T, Inui M, Hara T, Moriwaki K, Kushida Y, Kakehi Y, et al. Short-term prognosis of living-donor kidney transplantation from hypertensive donors with high-normal albuminuria. *Transplantation*. 2014; 97(1): 104–10.
104. Adekoya AO, Halawa A. Kidneys From Deceased Elderly Donors: Factors Associated With Adverse Outcomes. *Exp Clin Transplant*. 2016; 14(1): 32–7.
105. Kwiatkowska E, Domański L, Bober J, Safranow K, Pawlik A, Ciechanowski K, et al. Clinical and Biochemical Characteristics of Brain-Dead Donors as Predictors of Early- and Long-Term Renal Function After Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2017; 15(4): 387–93.
106. Li S-S, Huang Y-M, Wang M, Shen J, Lin B-J, Sui Y, et al. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. *Medicine*. 2016; 95(24): e3847.
107. López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T, et al. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrología*. 2017; 37(5): 515–25.
108. Tedesco-Silva H, Peddi VR, Sánchez-Fructuoso A, Marder BA, Russ GR, Diekmann F, et al. Open-Label, Randomized Study of Transition From Tacrolimus to Sirolimus Immunosuppression in Renal Allograft Recipients. *Transplant Direct*. 2016; 2(4): e69.
109. Catić-Dorđević A, Cvetković T, Stefanović N, Veličković-Radovanović R. Current Biochemical Monitoring and Risk Management of Immunosuppressive Therapy after Transplantation. *J Med Biochem*. 2017; 36(1): 1–7.
110. Tatar E, Simsek C, Tasli F, Cayhan VK, Karatas M, Uslu A. Evaluation of Indication Biopsies  $\geq 5$  Years After Kidney Transplant: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2017; 15(Suppl 1): 265–8.
111. Townsend RR, Weir MR. Angiotensin II blockade after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(2): 167–8.
112. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(4): 648–59.
113. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JGM, Bakker SJL, de Zeeuw D, et al. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect

- subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int Suppl.* 2005; 94: S28-35.
114. Hernández D, Pérez G, Marrero D, Porrini E, Rufino M, González-Posada JM, et al. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. *Transplantation.* 2012; 93(3): 297–303.
  115. Fisher H, Hsu C-Y, Vittinghoff E, Lin F, Bansal N. Comparison of associations of urine protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio with complications of CKD: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(6): 1102–8.
  116. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(6): 1005–15.
  117. Manotham K, Booranalertpaisarn V, Eiam-Ong S, Chusil S, Praditpornsilpa K, Tungsanga K. Accurately simple estimation of glomerular filtration rate in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2002; 34(4): 1148–51.
  118. Fernandez-Fresnedo G, de Francisco A, Ruiz JC, Cotorruelo JG, Alamillo CG, Valero R, et al. Relevance of chronic kidney disease classification (K/DOQI) in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2006; 38(8): 2402–3.
  119. Magott-Procelewska M, Boratynska M, Janczak D, Chudoba P, Patrzalek D, Biecek P, et al. Estimated glomerular filtration rate evolution between 6 and 24 months predicts long-term kidney transplant survival among patients with inferior graft function. *Transplant Proc.* 2009; 41(8): 3028–32.
  120. Wahbeh AM. Comparison of creatinine clearance estimates with routine measured clearance in adult Jordanians with a kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2013; 11(4): 320–3.
  121. Rodrigo E, Piñera C, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Herráez I, et al. Quantitation of 24-hour urine protein excretion in kidney transplant patients by the use of protein to creatinine ratio. *Transplant Proc.* 2003; 35(2): 702.
  122. Stoves J, Lindley EJ, Barnfield MC, Burniston MT, Newstead CG. MDRD equation estimates of glomerular filtration rate in potential living kidney donors and renal transplant recipients with impaired graft function. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 2036–7.
  123. Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, Morelon E, Steghens J-P, Ducher M, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation.* 2011; 92(9): 1005–11.
  124. Fauvel J-P, Hadj-Aissa A, Buron F, Morelon E, Ducher M. Performance of estimated glomerular filtration rates to monitor change in renal function in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(12): 3096–100.

125. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Piñera C, Heras M, de Francisco ALM, et al. Assessment of glomerular filtration rate in transplant recipients with severe renal insufficiency by Nankivell, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Cockcroft-Gault equations. *Transplant Proc.* 2003; 35(5): 1671–2.
126. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation.* 1995; 59(12): 1683–9.
127. Santos J. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Still searching for the best marker. *World J Nephrol.* 2015; 4(3): 345.
128. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013; 158(11): 825–30.
129. White CA, Akbari A, Talreja H, Lalani N, Knoll GA. Classification of Kidney Transplant Recipients Using a Combination of Estimated GFR and Albuminuria Reflects Risk. *Transplant Direct.* 2016; 2(8): e96.
130. Kukla A, El-Shahawi Y, Leister E, Kasiske B, Mauer M, Matas A, et al. GFR-estimating models in kidney transplant recipients on a steroid-free regimen. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(5): 1653–61.
131. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsni F, Peraldi M-N, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2013; 95(10): 1211–7.
132. Mombelli CA, Giordani MC, Imperiali NC, Groppa SR, Ocampo L, Elizalde RI, et al. Comparison Between CKD-EPI Creatinine and MDRD Equations to Estimate Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2016; 48(2): 625–30.
133. McFadden EC, Hirst JA, Verbakel JY, McLellan JH, Hobbs FDR, Stevens RJ, et al. Systematic Review and Metaanalysis Comparing the Bias and Accuracy of the Modification of Diet in Renal Disease and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equations in Community-Based Populations. *Clin Chem.* 2018; 64(3): 475-485.
134. Mariat C, Maillard N, Phayphet M, Thibaudin L, Laporte S, Alamartine E, et al. Estimated glomerular filtration rate as an end point in kidney transplant trial: where do we stand? *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(1): 33–8.
135. Levey AS, Eckfeldt JH. Estimating Glomerular Filtration Rate Using Serum Creatinine. *Clin Chem.* 2017; 63(6): 1161–2.
136. Meeusen JW, Rule AD, Voskoboev N, Baumann NA, Lieske JC. Performance of cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate equations depends on patient characteristics. *Clin Chem.* 2015; 61(10): 1265–72.

137. El Minshawy O, El-Bassuoni E. Albuminuria prediction of kidney function outcome in kidney transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2015; 26(2): 227–31.
138. Lam NN, Tonelli M, Lentine KL, Hemmelgarn B, Ye F, Wen K, et al. Albuminuria and posttransplant chronic kidney disease stage predict transplant outcomes. *Kidney Int*. 2017; 92(2): 470–8.
139. Graziani MS, Plebani M. The standardization of the urine albumin assays: no longer deferrable. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53(11): 1657–9.
140. Jacobson BE, Seccombe DW, Katayev A, Levin A. A study examining the bias of albumin and albumin/creatinine ratio measurements in urine. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53(11): 1737–43.
141. Mombelli C, Giordani M, Imperiali N, Bedini M, Luxardo R, Heredia A, et al. Proteinuria/creatininuria index and its correlation with the 24-hour proteinuria in renal transplanted patients. *Transplant Proc*. 2013; 45(4): 1635–8.
142. Dyson EH, Will EJ, Davison AM, O'Malley AH, Shepherd HT, Jones RG. Use of the urinary protein creatinine index to assess proteinuria in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7(5): 450–2.
143. Krishna KS, Pandey AP, Kirubakaran MG, Kanagasabapathy AS. Urinary protein/creatinine ratio as an indicator of allograft function following live related donor renal transplantation. *Clin Chim Acta*. 1987; 163(1): 51–61.
144. Torng S, Rigatto C, Rush DN, Nickerson P, Jeffery JR. The urine protein to creatinine ratio (P/C) as a predictor of 24-hour urine protein excretion in renal transplant patients. *Transplantation*. 2001; 72(8): 1453–6.
145. Steinhäuslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol*. 1995; 43(2): 110–5.
146. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, Hair M, O'Reilly DSJ, Deighan CJ. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2011; 57(1): 21–8.
147. Shojaei-Far Z, Razi F, Bandarian F, Rambod C, Qorbani M. A Detailed Comparison of Morning and Random Urine Specimen Levels with 24 Hour Urinary Excretion Levels of Seven Biochemical Parameters with a Proposed Formula. *Ann Clin Lab Sci*. 2017; 47(2): 201–7.
148. Erman A, Rahamimov R, Mashraki T, Levy-Drummer RS, Winkler J, David I, et al. The urine albumin-to-creatinine ratio: assessment of its performance in the renal transplant recipient population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(4): 892–7.
149. Pathania M, Rathaur VK, Yadav N, Jayara A, Chaturvedi A. Quantitative Micro-albuminuria Assessment from 'Random Voided Urinary Albumin: Creatinine Ratio'



- Versus '24 hours Urinary Albumin Concentration' for Screening of Diabetic Nephropathy. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7(12): 2828–31.
150. van der Tol A, Van Biesen W, Verbeke F, De Groote G, Vermeiren F, Eeckhaut K, et al. Towards a rational screening strategy for albuminuria: results from the unreferral renal insufficiency trial. *PloS One.* 2010; 5(10): e13328.
151. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, O'Reilly DSJ, Deighan CJ. Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(9): 2991–6.
152. Leischner MP, Naratadam GO, Hou SH, Singh AK, Leehey DJ. Evaluation of proteinuria in healthy living kidney donor candidates. *Transplant Proc.* 2006; 38(9): 2796–7.
153. Kim SM, Lee C-H, Lee JP, Oh YK, Kim YS, Kim S, et al. The association between albumin to creatinine ratio and total protein to creatinine ratio in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2012; 78(5): 346–52.
154. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, Lewis EJ. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26(6): 904–9.
155. Abdelmalek JA, Gansevoort RT, Lambers Heerspink HJ, Ix JH, Rifkin DE. Estimated Albumin Excretion Rate Versus Urine Albumin-Creatinine Ratio for the Assessment of Albuminuria: A Diagnostic Test Study From the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) Study. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(3): 415–21.
156. Fotheringham J, Campbell MJ, Fogarty DG, El Nahas M, Ellam T. Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the estimation of measured albumin excretion rate: derivation and validation of an estimated albumin excretion rate equation. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(3): 405–14.
157. Wang Z, Hoy WE, Wang Z. The correlates of urinary albumin to creatinine ratio (ACR) in a high risk Australian aboriginal community. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 176.
158. Koroshi A. Microalbuminuria, is it so important? *Hippokratia.* 2007; 11(3): 105–7.
159. Cruzado JM, Rico J, Grinyó JM. The renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: pros and cons. *Transpl Int.* 2008; 21(4): 304–13.
160. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(3): 889–99.

161. Hernández D, Muriel A, Abaira V, Pérez G, Porrini E, Marrero D, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(1): 417–22.



## **ANEXOS**



# **ANEXOS**

## **ANEXO I**

Hoja de información al paciente participante en el estudio:

**“COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA Y PROTEINAS/CREATININA EN ORINA DE PRIMERA HORA DE LA MAÑANA VERSUS ORINA DE 24 HORAS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES”**

Se le invita a tomar parte en un estudio de investigación. Antes de usted decida tomar parte en este estudio, es importante que lea esta hoja y comprenda por qué se realiza la investigación y qué implica.

La recogida de una orina de 24 horas es engorrosa y además si no se recoge de manera correcta, no se mide bien la diuresis o se pierden micciones, puede dar resultados de las pruebas de laboratorio erróneos.

¿En qué consiste el estudio?

El objetivo de este estudio es evaluar si se pueden sustituir las pruebas de laboratorio que se realizan en orinas de 24 horas (albúmina y proteínas) por una orina de primera hora de la mañana en pacientes trasplantados renales. Para realizar el estudio se tendrán en cuenta variables clínicas y de laboratorio que pudieran interferir en los resultados de estas pruebas.

¿Qué le pediremos?

Si usted accede a tomar parte en el estudio sólo le pedimos que, cuando se realice los análisis rutinarios de sangre y orina, colabore permitiéndonos utilizar las muestras de orina de 24 horas y de primera hora de la mañana que lleva para sus análisis rutinarios. De esta manera podremos medir en ellas los parámetros de laboratorios necesarios para realizar el estudio.

Este estudio no ha sido diseñado para evaluar ningún tratamiento, por lo que usted recibirá el mismo tratamiento médico tanto si participa en el estudio como si no lo hace. Tampoco se le realizarán más análisis que los rutinarios.

Se revisarán las historias clínicas de los pacientes para intentar relacionar los parámetros clínicos con los resultados obtenidos.

¿Qué ocurrirá con los resultados del estudio?

Los resultados de este trabajo se presentarán a la comunidad científica (congresos, publicaciones, etc), preservando en todo momento la confidencialidad de sus datos.

¿Qué ocurrirá si una vez participando en el estudio decide abandonarlo?

Puede abandonar el estudio en el momento que lo desee. No tendrá que dar ninguna explicación. Sólo le pediremos que firme la revocación del mismo. Eso no afectará de ninguna manera la forma que será atendido ni su curso clínico.

Si desea participar libremente en este estudio, por favor gire la hoja.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título del estudio: “COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA Y PROTEÍNAS/CREATININA EN ORINA DE PRIMERA HORA DE LA MAÑANA VERSUS ORINA DE 24 HORAS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES”

Yo, \_\_\_\_\_(nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información sobre el estudio

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He sido informado por la Dra. Iratxe López Pelayo nº col o CNP 04/000998/41.

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Y expreso libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En Cádiz, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

Firma de la participante \_\_\_\_\_

Revocación

Deseo abandonar el estudio arriba mencionado

En Cádiz, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

Firma del participante \_\_\_\_\_

## ANEXO II. Aprobación por el comité de ética.



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

D. ª MONICA SALDAÑA VALDERAS COMO SECRETARIA DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR Y DISTRITO BAHIA DE CADIZ LA JANDA.

### HACE CONSTAR:

Que en su reunión de fecha 26 de febrero de 2015 se ha revisado el estudio de investigación del cual es Promotor e Investigador Principal en nuestro centro D. ª Iratxe López Pelayo y titulado:

Utilidad de la medición de albúmina y proteínas en 1ª orina de la mañana y evaluación de las formulas de estimación del filtrado glomerular en pacientes trasplantados renales.

Y hace constar que el citado proyecto es viable,

Que presenta suficiente rigor metodológico,

Que la evaluación de costes económicos es correcta,

Que con respecto a su vertiente ética el proyecto cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

Y para que así conste, firmo la presente en Cadiz a 27 de febrero de 2015



HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR  
Avda. Ana de Viya, 21 - 11009 - CADIZ  
teléfono: 952 00 21 00  
www.huam.com



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

### CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. Rafael Pereiro Hernández, Director Gerente del Hospital Universitario "Puerta del Mar" de Cádiz y vista la aprobación del Comité de Ética de la Investigación

### CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por la D. <sup>a</sup> Iratxe López Pelayo en calidad de Promotor e Investigador Principal para que sea realizado en este Centro el estudio de investigación titulado:

Utilidad de la medición de albúmina y proteínas en 1ª orina de la mañana y evaluación de las formulas de estimación del filtrado glomerular en pacientes trasplantados renales.

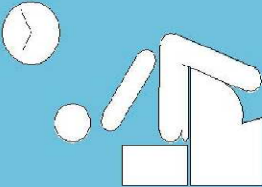
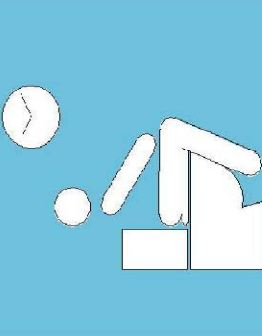
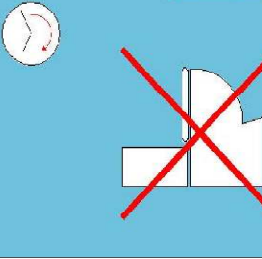
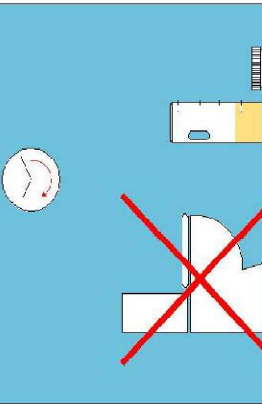
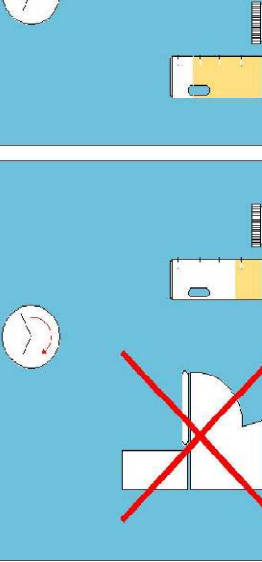
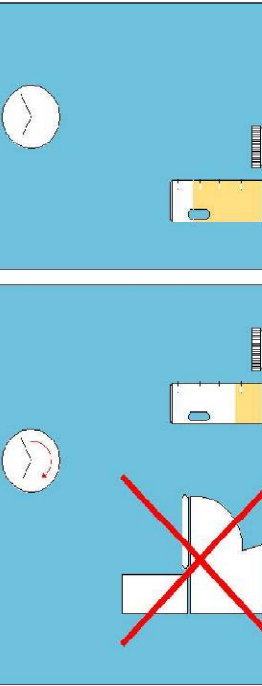
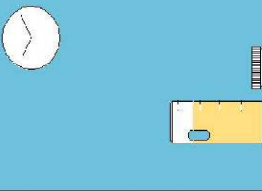
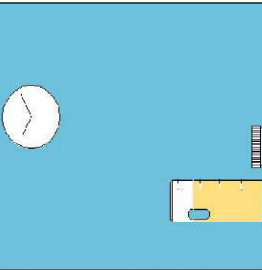
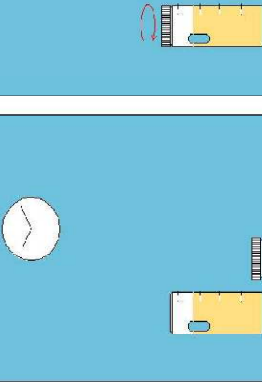
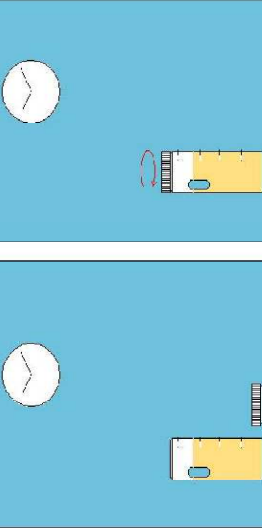
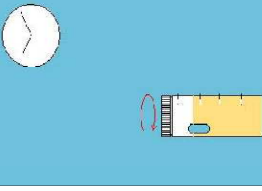
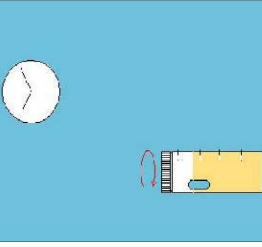
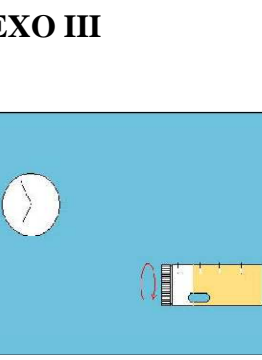
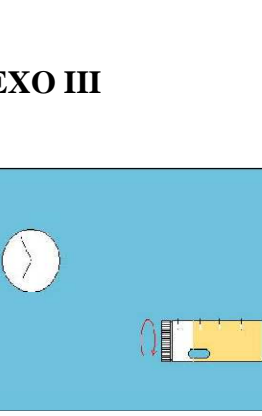
Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firma en Cádiz, a 27 de febrero de 2015



HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR  
Avda. Ana de Viya, 21 - 11009 - CÁDIZ  
Teléfono, 956 00 21 00  
www.hupm.com

## ANEXO III

RECOGIDA DE ORINAS 24 HORAS				
<p>Si tiene dudas, por favor, <b>PREGUNTE</b> estamos para atenderle.</p>	<p>Si considera que necesitará más de un frasco, solicítelo antes de comenzar.</p>			<p>Elija la hora que más le convenga para empezar y vacíe la vejiga orinando en el váter.</p>
				<p>A partir de ahí, durante 24 horas, conserve todas las orinas en el frasco.</p>
				<p>A la misma hora que el día anterior, vuelva a vaciar la vejiga y conserve la orina en el frasco.</p>
				<p>Cierre bien el frasco. Mézclelo y lívelo al laboratorio.</p>



## ANEXO IV



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

### UGC LABORATORIOS CLINICOS

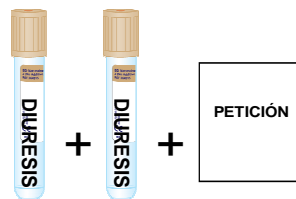
Hospital Universitario Puerta del Mar

PARA RECOGER ORINAS DE 24 HORAS CON O SIN ÁCIDO. **ATENCIÓN:** caso de que al paciente se le soliciten varias determinaciones, hacer la recogida un solo día sin ácido, y obtener después varios tubos. En el laboratorio se procederá a acidificar lo necesario.

#### PROCESAMIENTO DE LAS ORINAS DE 24 HORAS



**1.** Medir el volumen total de orina recogida con **MUCHO CUIDADO.**



**2.** Anotar este volumen en **todos los tubos y en la solicitud de análisis.**  
Preferible obtener tubos de más



**3.** Mezcle bien la muestra de orina.



**4.** Levante parte de la pegatina de la tapa y **PINCHE dos o más TUBOS** según las **determinaciones solicitadas**, apretando un poco hasta que se llenen completamente.



**5.** Volver a colocar la pegatina. Una vez rellenos todos los tubos necesarios puede tirar el contenedor.



**6.** Coloque las orinas de 24 horas en las **PRIMERAS FILAS** de la gradilla para su envío al laboratorio.

## ANEXO V



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Hospital Universitario Puerta del Mar

### UGC LABORATORIOS CLINICOS

ATENCIÓN: **NO** destapar el bote antes  
de su uso ni tocar el interior



#### PROCEDIMIENTO PARA LA RECOGIDA DE ORINA



**1.** Lave bien sus manos y genitales antes de la recogida de la orina.



**2.** Abra el contenedor y deje la tapa tal y como figura en el dibujo.



**3.** Empiece a orinar **a chorro** y acerque el bote para recoger a mitad de la micción.



**4.** Enrosque la tapa para que el bote quede perfectamente CERRADO.



**5.** Levante parte de la pegatina de la tapa y **PINCHE** el tubo o los tubos, apretando un poco hasta que se llene completamente.



**6.** Vuelva a colocar la pegatina y entregue **TODOS los tubos, el contenedor de tapa azul y las peticiones analíticas.**

## **ABREVIATURAS**

ACR	Cociente albúmina/creatinina
Alb24h	Excreción de albúmina en orina de 24 horas
AINE	Anti inflamatorios no esteroideos
ARA II	Antagonistas del receptor de angiotensina II
ARN	Ácido ribonucleico
AUC	Área bajo la curva
CG	Ecuacion Cockcroft-Gault
CI	Consentimiento informado
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
ClCr	Aclaramiento de creatinina
CMV	Citomegalovirus
CpA	Ciclosporina A
Cr	Creatinina
Crea24h	Excreción de creatinina en orina de 24 horas
CSN	<i>Canadian Society of Nephrology</i>
<i>Cut-off</i>	<i>Punto de corte</i>
DAE	Diraya estación clínica
E	Especificidad
EDTA	Etilendiaminotetracético
EMIT	<i>Enzyme Multiplied Immunoassa)</i>
ERC	Enfermedad renal crónica
FG	Filtrado glomerular

FK	Tacrolimus
Glucosa 24h	Excreción de glucosa en orina de 24 horas
HLA	Antígeno leucocitario humano
HTA	Hipertensión
HUPM	Hospital universitario Puerta del Mar
IC	Intervalo de confianza
IDMS	Espectrometría de masas por dilución isotópica
IECA	Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
IFN	Interferon
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica
KDIGO	Kidney disease: improving global outcomes
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LID	Límite inferior de detección
LR	<i>likelihood ratio</i> , razón de verosimilitud
LR+	<i>likelihood ratio</i> positiva, razón de verosimilitud positiva
LR-	<i>likelihood ratio</i> negativa, razón de verosimilitud negativa
MDRD	<i>Modification of diet in renal disease</i>
MMF	Ácido micofenólico
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>

NTA	Necrosis tubular aguda
ONT	Organización nacional de trasplantes
Part	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Cociente proteínas/creatinina
Prot24h	Excreción de proteínas en orina de 24 horas
RIC	Rango intercuartílico.
Rpm	Revoluciones por minuto.
S	Sensibilidad
SEN	Sociedad española de nefrología
sCr	Creatinina sérica
SD	Desviación estándar
SIL	Sistema informático de laboratorio
TNF	Factor de necrosis tumoral
uCr	Creatinina en orina
UGC	Unidad de gestión clínica
uV	Volumen de orina
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHS	Virus herpes simple
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VVZ	Virus Varicella zoster

